DIE SYNTHESE DES C-L-CYSTEINYLHEPTAGLYCYL-L-CYSTEIN-DISULFIDS UND UNTERSUCHUNGEN UEBER DIE HOMOLYTISCHE SPALTUNG VON DISULFIDEN

INAUGURAL-DISSERTATION
zur
Erlangung der Doktorwürde
der

Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Manfred Rimpler
aus Brandenburg/Havel

1961

Druck:

Ernst - Reuter - Gesellschaft
der Förderer und Freunde der Freien Universität e.V.

Dissertations - Druckstelle

Berlin-Dahlem, Garystr. 45, Tel.: 76 52 61, App. 668

DIE SYNTHESE DES C-L-CYSTEINYLHEPTAGLYCYL-L-CYSTEIN-DISULFIDS UND UNTERSUCHUNGEN UEBER DIE HOMOLYTISCHE SPALTUNG VON DISULFIDEN

INAUGURAL-DISSERTATION
zur
Erlangung der Doktorwürde
der

Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Manfred Rimpler
aus Brandenburg/Havel

Berichterstatter: Prof.Dr. W. Broser

Prof.Dr. R. Riemschneider

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Tag der mündlichen Prüfung: 21. Juli 1961

Tag der Promotion: - 9. Dez. 1961

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Einleitung und Problemstellung	5
Synthese des c-L-Cysteinylheptaglycyl-L-cysteindisulfids	8
Ultrarotspektren und Zuordnung	14
Die homolytische Spaltung der Disulfidbindung	16
Die Reaktion der Disulfidbindung in Dichloressigsäure	24
Versuche zur Darstellung von Sulfenylen	45
Zusammenfassung	48
Experimenteller Teil	50
Literaturverzeichnis	63

Einleitung und Problemstellung

Die Untersuchungen von W. LAUTSCH über wirkungsgruppensubstituierte makromolekulare Verbindungen vom Polyäthylenimin- (1), (styrol- (2), vinylalkohol- (3), acrylsäure- (3), peptid- (4)) und vom Zellulose-Typus (3) haben nach der Prüfung ihrer Aktivität als Fermentmodelle zu einer klaren Sonderstellung der Peptidkette geführt.

Diese Schlüsselstellung der Eiweißkette aufzuzeigen gelang durch die Entdeckung, daß die Wirkungsgruppe durch die Peptidkette eine Aktivierung erfährt (5, 6), die durch die Erhöhung der Dehydrierungsgeschwindigkeit oder auch durch die Aenderung der Reaktionsgeschwindigkeitskonstanten bei der polarographischen Reduktion des Wasserstoffperoxydes (7) ihren sichtbaren Ausdruck findet.

Zu dieser Feststellung kam es, nachdem vorher Modelle aus Farbstoffen und Polyaminosäuren benutzt worden waren und dabei von W. LAUTSCH und Mitarbeitern (5) bei der Untersuchung freier und gebundener Wirkungsgruppen Verschiebungen der Bandenmaxima im Absorptionsspektrum gefunden wurden. Unabhängig von diesen Untersuchungen fand F. CRAMER (8) gleichzeitig spektrale Verschiebungen an Einschlußsystemen aus Cyclodextrinen und Farbstoffen. Die Untersuchungen durch W. BROSER und W. LAUTSCH (9) konnten die letzten Befunde erhärten und sicherstellen.

Diese Ergebnisse ließen es interessant erscheinen, ein System aufzubauen, in dem das Monomere schon einen Einschlußhohlraum besitzt. Letztes geschah erstmals durch Bildung von Polyurethanen aus Aminodextrinen und Diisocyanaten (10).

Auch hier waren die erwarteten Befunde den oben beschriebenen ähnlich.

Es lag dann nahe, entsprechend den Serumalbuminarbeiten (9), Systeme zu untersuchen, in die als Eiweißkomponenten cyclische Peptide eingeführt worden waren. Diese Modelle mußten bei geeigneter Wahl stark einschlußbegünstigende Eigenschaften haben, wie durch die vorangegangenen Untersuchungen angedeutet wurde. Zur Kupplung mit der Eiweiß- und Farbstoffkomponente sollten dabei möglichst freie Aminogruppen an den cyclischen Peptiden vorhanden sein. Aus diesem Grunde wandte sich W. LAUTSCH heterodeten Peptiden zu.

Da die Bedeutung der schwefelhaltigen Peptide für biologische Vorgänge bereits bekannt war, wurde ein cyclisches Peptiddisulfid als Eiweißkomponente für das zu synthetisierende Fermentmodell ausgesucht.

Das Interesse an cyclischen Disulfiden wurde auch noch dadurch verstärkt, daß verschiedene, biologisch wirksame, aus natürlichen Materialien isoliert und in ihrer Konstitution sichergestellt werden konnten. Hierzu sind neben dem Oxytocin (11) die Disulfide, Insulin (12), Vasopressin (13) und α-Liponsäure (14) zu rechnen. Für diese Stoffklasse ist besonders interessant, daß sie eindeutig zeigen, daß die starke physiologische Wirkung an intakte Disulfidbrücken (15) geknüpft ist und bei der Aufhydrierung vollständig verloren geht.

Ein weiterer und für die Wahl von Disulfiden entscheidender Gesichtspunkt kam dadurch hinzu, daß die Arbeiten von W. LAUTSCH und Mitarbeitern (7, 16) über makromolekulare, mit Wirkungsgruppen ausgestattete Verbindungen Ergebnisse gezeigt hatten, die sich mit einer energiefortleitenden Eigenschaft der Polypeptidkette (17, 18, 19) in Einklang bringen ließen. Da nun cyclische Disulfide eine fortlau-

fende Konstruktion einer Energiefortleitung zur Wirkungsgruppe zulassen, lag es nahe, cyclische Peptiddisulfide als Modellsubstanzen zu wählen.

Aufgabe dieser Arbeit sollte es im ersten Teil sein, die begonnenen Synthesen (3, 18, 20) durch die Darstellung des c-L-Cysteinyl-heptaglycyl-L-cysteindisulfids (21) fortzuführen und dabei möglichst schon bekannte Zwischenstufen zu verwenden.

Darüber hinaus sollte die Frage geklärt werden, inwieweit die Disulfidbindung in organischen Substanzen radikalische Reaktionen ohne äußeren Einfluß eingehen kann, und ob die eventuell gebildeten Radikale sich stabilisieren lassen. Um hierbei möglichst eindeutige Aussagen zu erhalten, sollte die zweite Frage an einfachen und schon bekannten Disulfiden abgehandelt werden, um nicht zusätzliche Unsicherheitsfaktoren in die Versuche einzuführen.

Zu der letzten Fragestellung hatte die Beobachtung von H.J. KRAEGE (22) geführt, der die Zersetzung von cyclischen Peptiddisulfiden bei der Reinigung der Substanzen beobachtet hatte.

Synthese des c-L-Cysteinyl-heptaglycyl-L-cystein Disulfids

Zur Synthese wurde das für beide Peptidteile benötigte S-Benzyl-L-cystein nach dem Verfahren von V. DU VIGNEAUD (23) hergestellt. Zur Reinigung wurde entsprechend B. HEGEDUES (24) mit Aether ausgeschüttelt, mit Salzsäure gefällt und aus Wasser umkristallisiert. Es wurde auf diese Weise eine sehr saubere Substanz erhalten.

Das gereinigte Produkt wurde geteilt und ein Teil zum S-Benzyl-L-cysteinbenzylester umgesetzt.

Die Veresterung wurde nach dem zweistufigen Verfahren über das S-Benzyl-L-cystein-N-carboxyanhydrid mit Benzylalkohol ausgeführt (25).

Als weitere Grundsubstanz wurde das N-Carbobenzoxyglycylglycinhydrazid nach dem von H. RINKE (26) beschriebenen Verfahren synthetisiert. Hierbei wurde die Carbobenzoxy-Methode von M. BERGMANN und L. ZERVAS (27) benutzt und zwar unter Anwendung der späteren Verbesserungen von E. BRAND und B.F. ERLANGER (28).

Das N-Carbobenzoxyglycylglycinhydrazid wurde anschließend in das entsprechende Azid umgewandelt und mit dem durch Ammoniak in Chloroform frei gemachten S-Benzyl-L-cysteinbenzylesterhydrochlorid zum N-Carbobenzoxydiglycyl-S-Benzyl-L-cysteinbenzylester (17, 22) gekuppelt. Zur Reinigung wurde aus Alkohol/Wasser umkristallisiert.

Um die Substanz für den weiteren Syntheseweg kupplungsfähig zu gestalten, wurde die Carbobenzoxygruppe mit Phos-

phoniumjodid in Eisessig abgespalten. Da aber das Diglycyl-S-Benzyl-L-cysteinbenzylesterhydrojodid (17, 22) nur mittlere Ausbeuten erzielen läßt, wurde später das analoge Tripeptidhydrobromid gewonnen.

Zur Synthese des N-Carbobenzoxy-tetraglycyl-S-Benzyl-L-cysteinbenzylesters (17, 22) wurde anschließend wieder N-Carbobenzoxyglycylglycinazid hergestellt und mit dem, in absolutem Alkohol durch Triäthylamin aus dem Tripeptidesterhydrojodid oder -hydrobromid gewonnenen, freien Ester gekuppelt. Die nach der Reaktion erhaltene Substanz wurde aus wäßrigem Alkohol oder auch aus wäßrigem Aceton umkristallisiert.

Durch selektive Abspaltung der Aminoschutzgruppe wurde die eine Kupplungskomponente für das Nonapeptid als Tetraglycyl-S-Benzyl-L-cysteinbenzylesterhydrojodid (17, 22) und später ebenfalls als Hydrobromid isoliert.

Die Synthese des zweiten Teilstückes gelang auf zwei verschiedenen Wegen.

Da bei der Kupplung von N-Carbobenzoxy-S-Benzyl-L-cystein nach dem Azidverfahren sich das entsprechende Amid sehr störend bemerkbar macht (24), wurde das von ST. GOLDSCHMIDT und CH. JUTZ (29) beschriebene Verfahren der Peptidsynthese über den durch Isocyanatbildung aktivierten Ester eingeschlagen. Das Verfahren ist einfach zu handhaben und hat den Vorteil, hohe Ausbeuten zu ergeben. Der so erhaltene N-Carbobenzoxy-S-Benzyl-L-cysteinylglycinäthylester (30) wurde mit Hydrazinhydrat in absolutem Alkohol in das Dipeptidhydrazid (30) überführt. Aus einem anderen Teil des gewonnenen Esters wurde in Abänderung der Verseifung das schon von B. HEGEDUES (24) und H.J. NEUBAUER (30) gleichfalls beschriebene N-Carbobenzoxy-S-Benzyl-L-cysteinylglycin hergestellt.

Der nächste Syntheseschritt führte über das N-Carbobenzoxy-S-Benzyl-L-cysteinylglycinhydrazid zum Azid. Dieses wurde mit freiem Glycinäthylester zum N-Carbobenzoxy-S-Benzyl-L-cysteinylglycylglycinäthylester umgesetzt und wie der Dipeptidester mit Hydrazinhydrat in das Hydrazid überführt. Das N-Carbobenzoxy-S-Benzyl-L-cysteinylglycylglycinhydrazid wurde erstmalig von H. J. KRAEGE (22) beschrieben und die dort angegebenen Daten konnten bestätigt werden.

Im folgenden wurde die Synthese dann in Analogie zu den bisherigen Stufen fortgeführt. Nachdem aus dem zuletzt angeführten Hydrazid das entsprechende Azid gebildet worden war, ließ sich dieses mit Glycinäthylester gut kuppeln und lieferte so den N-Carbobenzoxy-S-Benzyl-L-cysteinyldiglycylglycinäthylester. Der Ester wurde aus Eisessig und aus Alkohol/Wasser umkristallisiert.

Mit Hydrazinhydrat in absolutem Alkohol gelang es, das N-Carbobenzoxy-S-Benzyl-L-cysteinyldiglycylglycinhydrazid (21, 31) darzustellen und somit die zweite Kupplungskomponente zu erhalten.

Da die Löslichkeiten der benutzten Azide sich von Stufe zu Stufe verschlechterten, ließ sich nur jeweils eine kleine Menge an Tetrapeptidester erhalten und es wurde deshalb noch ein zweites Verfahren für die Darstellung dieser Komponente ausgearbeitet.

Das schon anfangs angeführte N-Carbobenzoxy-S-Benzyl-L-cysteinylglycin wurde nach dem von R. SCHWYZER entwickelten Verfahren (32) zum aktivierten N-Carbobenzoxy-S-Benzyl-L-cysteinylglycincyanmethylester umgesetzt. Nach der bei diesem Verfahren üblichen Reinigung ließ sich die Substanz gut aus absolutem Methanol umkristallisieren.

Die Kupplung zum Tetrapeptidester wurde anschließend in absolutem Essigester vorgenommen. Die gut gekühlte Aufschlemmung von Glycylglycinäthylesterhydrochlorid (33) wurde mit Triäthylamin behandelt und der in Essigester gelöste Dipeptidcyanmethylester hinzugefügt. Einige Tropfen Eisessig unterstützen die Kupplungsreaktion.

Das auf diese Weise gewonnene Produkt war mit dem nach der Azidmethode gewonnenen Tetrapeptidester identisch.

Der folgende Syntheseschritt war die Kupplung der beiden bisher dargestellten Komponenten zum N-Carbobenzoxy-S-Benzyl-L-cysteinylheptaglycyl-S-Benzyl-L-cysteinbenzylester. Hierzu wurde das oben beschriebene Tetrapeptidhydrazid zum Azid umgesetzt und in Essigester ausgewaschen. Die trockene Essigesterlösung wurde anschließend zu einer Lösung von freiem Pentapeptidester in absolutem Alkohol gegeben und im Eisschrank aufbewahrt. Das abgedeckte Nonapeptid ist nach einigen Tagen ausgefallen und kann abgesaugt werden. Es wurde von unumgesetzter Substanz befreit und aus Dimethylformamid oder auch aus Eisessig/Wasser umkristallisiert.

Um das gewünschte cyclische Produkt zu erhalten, mußten die Syntheseschutzgruppen entfernt werden; dies geschah mit Natrium in flüssigem Ammoniak (34).

Nach dem Abdunsten des Ammoniaks wurde der Rückstand in 1 n - H_2SO_4 aufgenommen und das L-Cysteinylheptaglycyl-L-cystein mit Hopkinscher Lösung ausgefällt. Nach längerem Stehen wurde der weißliche Merkaptidniederschlag abgesaugt und sorgfältig gewaschen.

Das gut getrocknete und gepulverte Merkaptid wurde in bidestilliertem Wasser mit H_2S zerlegt, vom Quecksilbersulfid abgetrennt, auf 10^{-4} molare Lösung verdünnt, der Ueber-

schuß an Schwefelwasserstoff durch Stickstoff vertrieben und der Ringschluß durch Luftoxydation bei p_H 6,5 erreicht.

Nach Eindampfen der wässrigen Lösung im Vakuum wurde die Substanz aus kleinem Volumen mit Alkohol gefällt.

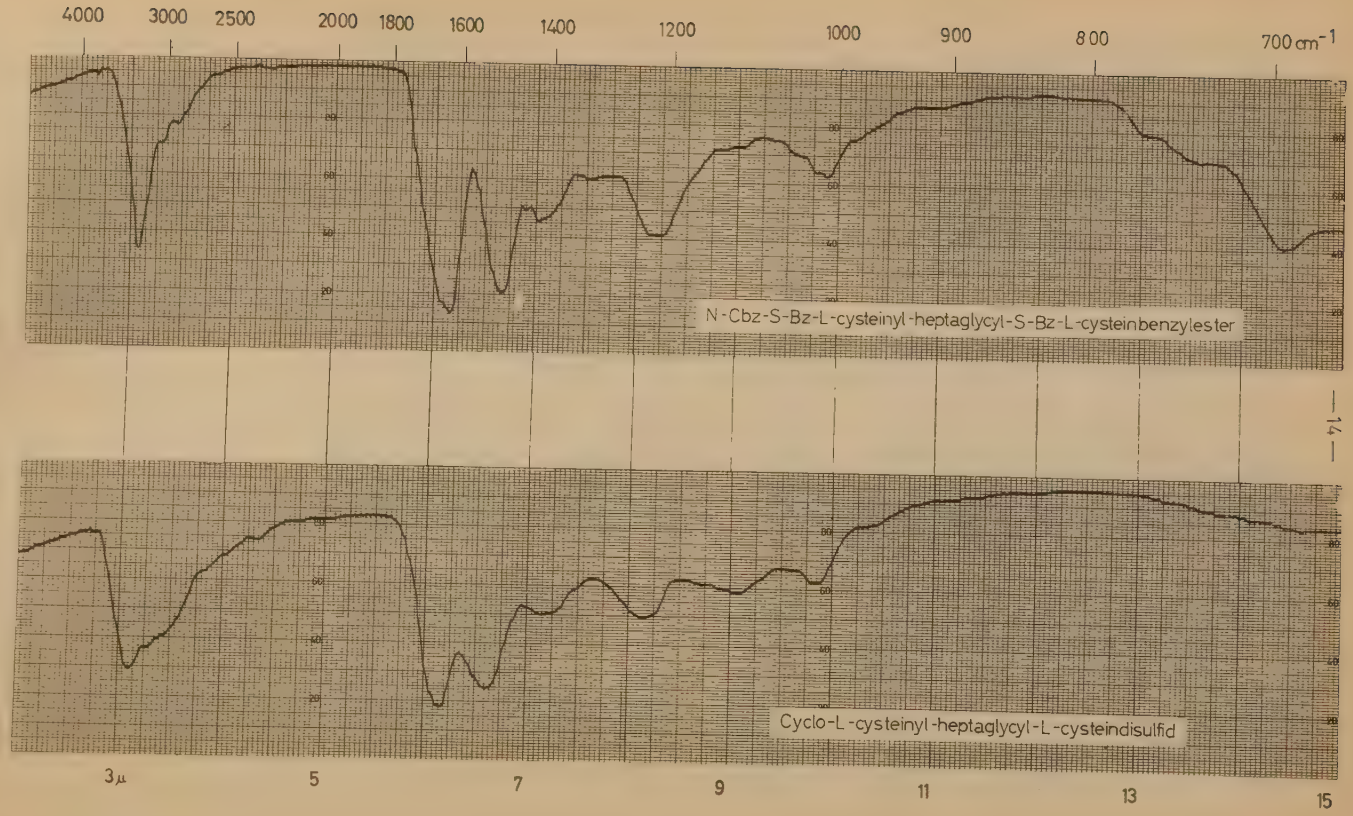
Durch fraktioniertes Umfällen des Produktes aus Wasser/Alkohol wurde eine Reinigung versucht. Das cyclische Produkt ist unlöslich in Dimethylformamid, Dioxan, Eisessig und in Kombinationen organischer Lösungsmittel; es ist wenig löslich in Wasser. Spuren von anorganischen Begleitsubstanzen sind auf Grund der Löslichkeitsverhältnisse nicht vollständig zu entfernen.

Die Substanz ist linksdrehend und besitzt eine spezifische Drehung von $[\alpha]_D^{20} = -1,4°$. Die Nitroprussidreaktion auf freie SH-Gruppen ist negativ.

Einen abschließenden Ueberblick über die gesamte Synthese vermittelt das nachfolgende Schema.

Da während dieser synthetischen Arbeit W. LAUTSCH (18) zu der Erkenntnis gelangte, daß die aromatischen und heterocyclischen Seitenketten und die sterische Anordnung in 1,4-Stellung die mannigfaltigen Funktionen der Peptide bedingen, wurden die Untersuchungen am Glycintyp eingestellt. Zum Abschluß der Synthese gebe ich die Ultrarotspektren des abgedeckten und des freien zyklisierten Nonapeptids mit Zuordnungen.

Cbo-HN-CH-CO-HN-CH2-COOC2H5
CH2-S-Bz
N-Cbo-S-Bz-L-cysteinyl-glycinäthylester
F. 96 97°; [α]D = -26° (c:6 ;Eisessig)
80%
72 %
Cbo-HN-CH-CO-HN-CH2-COOH
CH2-S-Bz
Cbo-HN-CH-CO-HN-CH2-COHN-NH2
CH2-S-Bz
N-Cbo-S-Bz-L-cysteinyl-glycin
F. 93° ; [α]D = -35°(c:2 ; Äthanol)
N-Cbo-S-Bz-L-cysteinyl-glycinhydrazid
F. 142°; [α]D = -18° (c: 0,94; Äthanol)
82 %
+ ClCH2CN
62 %
+ H2N-CH2-COOC2H5
Clo-HN-CH-CO-HN-CH2-COOCH2-CN
CH2-S-Bz
Cbo-HN-CH-CO-(HN-CH2-CO)2-OC2H5
CH2-S-Bz
N-Cbo-S-Bz-L-cysteinylcyanomethylester
F. 122° [α]D = -34,3°(c:2; Methanol)
N-Cbo-S-Bz-L-cysteinyl-diglycinäthylester
F. 114-116°; [α]D = -14° (c:2 ;Eisessig)
Cbo-HN-CH-CO-(HN-CH2-CO)3-HN-NH2
CH2-S-Bz
N-Cbo-S-Bz-L-cysteinyl-diglycinhydrazid
F. 167-169° ; [α]D = -17,5° (c:2 , Eisessig)
88%
68%
+ H2N-CH2-COOC2H5
+ H-(HN-CH2-CO)2OC2H5
Cbo-HN-CH-CO-(HN-CH2-CO)3-OC2H5
CH2-S-Bz
N-Cbo-S-Bz-L-cysteinyl-triglycinäthylester
F. 131° ; [α]D = -10,8° (c = 1,04 ; Äthanol)
93 %
Cbo-HN-CH-CO-(HN-CH2-CO)3-HN-NH2
CH2-S-Bz
N-Cbo-S-Bz-L-cysteinyl-triglycinhydrazid
F. 188° ; [α]D = 15,2°(c:0,8; Eisessig/0,1n HCl, 10:1)
81 %
Cbo-HN-CH-CO-(HN-CH2-CO)3-HN-CH-COOBz
CH2-S-Bz
Bz-S-CH2
N-Cbo-S-Bz-L-cysteinyl-heptaglycyl-S-Bz-L-cystein-Bz-ester
F. 284°(Zers.) ; [α]D = -11,4° (c: 1,84 ; Dimethylformamid)
89%
Na / NH3
H2N-CH-CO-(HN-CH2-CO)7-HN-CH-COOH
CH2-SH
HS-CH2
isoliert als Hg-Mercaptid
96 %
pH: 6,5 (mit Pyridin)
c = 10-4 m
Luft
Zyklisches Disulfid
des
L-Cysteinyl-heptaglycyl-L-cystein
F. 184-186°; [α]D = -1,4 (c: 1; Wasser)
Cbo(HN-CH2-CO)2-HN-CH-COOBz
Bz-S-CH2
N-Cbo-diglycyl-S-Bz-L-cystein-Bz-ester
F. 115,5-116,5°; [α]D = -32,2° (c:1 ; Äthanol)
97%
HBr-Eisessig
HBr·H(HN-CH2-CO)2-HN-CH-COOBz
Bz-S-CH2
Diglycyl-S-Bz-L-cysteinbenzylester HBr
F. 146°, [α]D = -29,4° (c: 0,67; Wasser)
67 %
+ Cbo-(HN-CH2-CO)-N3
Cbo-(HN-CH2-CO)3-HN-CH-COOBz
Bz-S-CH2
N-Cbo-tetraglycyl-S-Bz-L-cystein-Bz-ester
F. 217-218,5°; [α]D = -24,5° (c:1; Eisessig)
99%
HBr-Eisessig
HBr·H-(HN-CH2-CO)4-HN-CH-COOBz
Bz-S-CH2
Tetraglycyl-S-Bz-L-cystein-Bz-ester·HBr
F. 166-168°; [α]D = -26,4° (c: 2,33; Wasser)


4000
3000
2500
2000
1800
1600
1400
1200
1000
900
800
700 cm⁻¹
N-Cbz-S-Bz-L-cysteinyl-heptaglycyl-S-Bz-L-cysteinbenzylester
Cyclo-L-cysteinyl-heptaglycyl-L-cysteindisulfid
3μ
5
7
9
11
13
15

Deutung der ULTRAROT-SPEKTREN

cm^{-1}	Zuordnung	cm^{-1}	Zuordnung
	c-L-Cysteinyl-heptaglycyl-L-cysteindisulfid		
3245	NH-Valenzschwindung assoz.trans	1540	Amidbande II NH-Deformation
3050	NH_3 (+) Valenzschwingung	1525	
		1406	COO (-)
2900	CH Valenzschwingung CH_2 Valenzschwingung	1335	
1670	-COOH (als Schulter)	1230	
	Amidbande I	1140	
1600		1120	
1560	NH_3 (+)	1015	Polyglycinbande

Abfall des Spektrums zwischen 3000 und 2000 ist auf starke Betainstruktur zurückzuführen

	N-Cbzo-S-Benzyl-L-Cysteinyl-heptaglycyl-S-Benzyl-L-cysteinbenzylester		
3260	NH-Valenzschwingung assoz.trans	1455	CH_2-Deformation
3030	aromat.=CH - Valenzschwingung	1430	
		1210	
2900	CH Valenzschwingung CH_2 Valenzschwingung	1025	
		1015	Polyglycinbande
1655		766	
1635	Amidbande I		
1620		735	CH-Waggingschwingung
		695	CH-Waggingschwingung (5 benachbarte H-Atome)
1565			
1550	NH-Deformation Amidbande II		
1515			
1505			

Die homolytische Spaltung der Disulfidbindung

Wie bereits in der Problemstellung ausgeführt, interessierte jetzt die Frage, inwieweit die Disulfidbrücken der dargestellten heterodeten Peptide radikalische Reaktionen eingehen können. Um eine möglichst sichere Aussage zu erhalten, sollte diese Frage vorerst an einfacheren Disulfiden abgehandelt werden.

Die ersten Versuche, bei denen eine homolytische Entkopplung des bindenden Elektronenpaares in Betracht gezogen werden muß, gehen auf die Studien der Zersetzung von Benzyldisulfid und Benzylsulfid bei der trockenen Destillation zurück. Aeltere Autoren, die diese Frage bearbeiteten, waren MAERKER (35), FLEISCHER (36), LAURENT (37), DORN (38) und FORST (39). Die Ergebnisse sind kurz in der nachfolgenden Tabelle veranschaulicht:

	MAERKER	FLEISCHER	LAURENT	DORN	FORST
Toluol	+	+	-	-	+
Dibenzyl	-	-	-	-	+
Stilben	+	+	+	+	+
CS_2	-	-	+	-	-
Benzylmerkaptan	+	+	-	-	-
Tetraphenylthiophen	+	+	+	+	+
Tolansulfid	+	+	+	+	+

+ = als Zersetzungsprodukt gefunden

Die große Anzahl von Zersetzungsprodukten läßt schon den komplizierten Reaktionsmechanismus erkennen und es war dann FORST (39), der zuerst versuchte, allerdings noch ohne experimentelle Stützen, eine Erklärung für den Reaktionsablauf zu finden.

Die ersten Anfänge einer experimentellen Grundlage sind durch die Untersuchungen von E. BAUMANN und E. FROMM (40) gegeben worden, die Versuche mit aromatischen Thioaldehyden durchführten. Die Ergebnisse wurden von BAUMANN und KLETT (41) bestätigt und es wurde auch das Tolansulfid als solches identifiziert, nachdem es vorher als Tolallylsulfür bezeichnet worden war. Der Wunsch, den Verlauf dieser Zersetzungsreaktionen näher kennen zu lernen, führte zu der Arbeit von FROMM und ACHERT (42). Sie setzten Benzylmerkaptan, Benzylsulfid und Benzyldisulfid der trockenen Destillation aus, indem sie die Substanzen im Oelbad erhitzten. Es gelang ihnen, die früheren Angaben zu bestätigen und es wurde folgende Reaktionsmöglichkeit als erster Schritt angeführt:

$$R - CH_2 - SS - CH_2 - R \longrightarrow R - CH = CH - R + H_2S + S$$

Aus den Reaktionsprodukten ist zu ersehen, daß die Spaltung einer homöopolaren Bindung erfolgt, die vermutlich entstehenden Radikale auf die anderen Reaktionsteilnehmer dehydrierend einwirken und es so zu den Folgereaktionen kommen kann. FROMM und ACHERT (42) diskutierten zwar keinen radikalischen Mechanismus, aber das ist dadurch zu erklären, daß dieser Begriff ja erst ein Jahrzehnt später geformt wurde.

Ein ähnlicher Reaktionsmechanismus ist auch für die Befunde von BAUMANN und FROMM (43) anzunehmen, die bei der pyrolytischen Zersetzung von methylsubstituiertem Dibenzyl

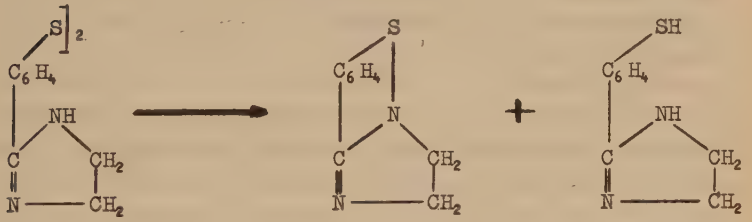
disulfid als Reaktionsprodukte Styrol, H_2S, Schwefel, Aethylbenzol und Diphenylthiophen fanden.

Nach der Entdeckung der Kohlenstoffradikale (44), des Dissoziationsnachweises von Tetraarylhydrazin (45) und nach den Versuchen mit aromatischen Peroxyden (46), hat sich als erster H. LECHER (47) mit der Möglichkeit von organischen Schwefelradikalen auf Grund theoretischer Ueberlegungen experimentell befaßt. In seinen Untersuchungen prüfte er die thermische Dissoziation von Diphenyldisulfid und 1,1'-Bis-dimethylaminodiphenyl-4,4'-disulfid. Die beobachteten Farbvertiefungen bei Temperaturerhöhung erklärte er durch eine Auflockerung der Disulfidbindung, ohne aber eine Spaltung der Moleküle nachweisen zu können. Noch im gleichen Jahr überprüfte er seine Befunde, indem er Thiophenolquecksilber (48) erhitzte und die Verfärbung vor der Zersetzung mit einer Bindungsauflockerung ausdeutete. Im Jahre 1920 sprach der gleiche Autor (49) in einer neuen Veröffentlichung dann von der Radikaldissoziation und weitete die vorsichtige Deutung der Bindungsdilatation aus. Für die einfachen, geprüften Disulfide schloß er aber gleichzeitig eine Radikalspaltung bis 200°C aus, da die theoretischen Gleichgewichtsbetrachtungen und die experimentellen Befunde nicht mit einer Radikalbildung in Einklang zu bringen waren.

In Fortführung seiner Arbeiten suchte LECHER (50) nach geeigneten spaltungsfähigen Disulfiden. Er übertrug dabei das "Goldschmidt-Schlenksche" Prinzip (51) auf Schwefelverbindungen und versuchte, durch die Synthese von organischen Polysulfiden zu radikalisch spaltenden Substanzen zu gelangen. Auch hier zeigten sich wiederum keine stabilen Schwefelradikale und er gelangte in dieser Arbeit zu der Ansicht, daß der Schwefel auf Grund seiner ausgeprägten Tendenz, Elektronen aufzunehmen, nicht als stabiles

Radikal auftreten könne.

Die Existenz von Schwefelradikalen wurde außer von LECHER auch von F. VON KONECK (52) im Zusammenhang mit seinen Untersuchungen über Verbindungen der Antipyryldisulfid-Reihe untersucht und ausdrücklich verneint. Auch MC.CLELLAND und WARREN (53) deuteten die beobachteten Abweichungen der Lösungen des Dihydroglyoxalindisulfids vom Beer'schen Gesetz nicht mit dem Auftreten von Schwefelradikalen, sondern mit folgender Reaktion:



Hierbei ist allerdings eine Spaltung in kurzlebige, intermediäre Radikale nicht ausgeschlossen, da gerade die Dehydrierung der einen Molekülhälfte unter Stabilisierung der anderen bei radikalischen Reaktionen auftritt (54).

Nach diesen só wenig erfolgreichen Versuchen, die Existenz freier Schwefelradikale zu beweisen, hat sich anschließend die Berliner Arbeitsgruppe um SCHOENBERG (55) mit dem Problem der Sulfenyle (56) beschäftigt. Durch andere Beurteilung der Ergebnisse LECHERS, zufolge der Reaktionen von alkalimetallorganischen Verbindungen mit Disulfiden und auf Grund der gefundenen Abweichungen vom Beer'schen Gesetz bei höheren Temperaturen (100°C), hielten sie die Existenz von Sulfenylen für sicher.

Die Ansicht von SCHOENBERG ist in späterer Zeit durch verschiedene Autoren bestätigt worden, die die Pyrolyse von Diphenyldisulfid (57), die Bildung von Thianthren nebst einem Polymeren (58) und die Thermochromie von Disulfiden (59) untersuchten. Bei einer kritischen Beurteilung dieser Mitteilungen darf man aber nicht übersehen, daß trotz aller angeführten Erscheinungen beispielsweise für das Diphenyldisulfid kein sterischer Einfluß zur Stabilisierung vorhanden ist und die Resonanzmöglichkeiten sich auch nur auf 4 mesomere Strukturen beschränken. Hinzu kommt, daß sich Diphenyldisulfid bei 190° (15 mm) unzersetzt destillieren (60) läßt.

Eine neue Reaktion mit intermediär gebildeten Sulfenylen und wichtige Beobachtungen im Hinblick auf die Biochemie gelang A. SCHOENBERG (61) wenig später. Er ließ Alkyl-, Aryl- und Acyldisulfide auf Triphenylphosphin einwirken und beobachtete dabei, daß die dissoziationsfreudigen besser reagieren.

Bei der Umsetzung von Triphenylphosphin mit Wasser, Sauerstoff und Diphenyldisulfid erhielt er Triphenylphosphinoxyd. Bei der gleichen Reaktion unter Ausschluß von Sauerstoff, wurde neben Triphenylphosphinoxyd noch Phenylmerkaptan gefunden. Da Triphenylphosphin selbst beständig gegen Wasser und O_2 ist, wirkten hier die Disulfide nach LECHNER katalytisch und es blieb die Frage offen, ob biogene Disulfide und Sulfenyle eventuell O_2-Ueberträger auf andere Verbindungen sind.

Trotz der in den bisherigen angeführten Publikationen vielfältig gegebenen Ansatzpunkte ist es bis heute noch nicht gelungen, stabile oder doch zumindest längerlebige Sulfenyle darzustellen.

Im Gegensatz dazu ist es aber als bewiesen anzusehen, daß die Sulfenyle bei vielen Reaktionen intermediär auftreten und gerade dadurch ist es auch zu erklären, daß es so viele Jahre hindurch ein stetes "Für und Wider" die Existenz der Sulfenyle gegeben hat.

Die Reaktion nach der Lichtabsorption durch reine, gelöste, organische Disulfide (62) wurde lange nicht untersucht, obwohl sie gerade für die Chemie der Wolle, insbesondere der Wollkräuselung (63) und der Eiweißstoffe (64), von besonderem Interesse war. Die freie Radikalbildung ist energetisch gesehen mit Licht von geringerer Wellenlänge als 4470 Å unter der Annahme möglich, daß die S-S-Bindung eine Bindungsstärke von 63,8 kcal/Mol (65) besitzt. Besondere Aufmerksamkeit verdienen diese Versuche deshalb, weil ähnliche Reaktionen in bestrahlter Milch (63) und bei Kohlenwasserstoffen (66) beobachtet wurden.

Eine weitere Reaktion, die den Sulfenylen zugeordnet werden muß, ist die Dehydrierung (67, 68). So gelang es durch wahrscheinlich bei der Reaktionstemperatur gebildete Sulfenyle, Benzylalkohol zu Benzaldehyd (67) umzusetzen. Hierbei wurde Diphenyldisulfid als "Oxydationsmittel" verwendet und so ergibt sich ein weiterer Hinweis darauf, daß die Disulfidbindung zumindest als O_2-Ueberträger oder Dehydrierungskatalysator angesehen werden muß.

Sogar dem Schwefel selber ist diese Eigenschaft gegeben, wie VESTERBERG (69), DIELS (70) und BOGERT (71) durch ihre Dehydrierungen mit Schwefel haben zeigen können; denn gerade in diesen Fällen ist es berechtigt, diesen Effekt der aufspaltenden Bindung zwischen zwei Schwefelatomen zuzuordnen.

Einen sehr entscheidenden Schritt, um das intermediäre Auftreten von Sulfenylen sicherzustellen, hat M.S. KHARASCH (72) getan. Es gelang ihm zu beweisen, daß bei Belichtung, jedoch nicht in der Dunkelheit, Dianisyldisulfid die Copolymerisation von Styrol und Butadien in der Abwesenheit von Merkaptanen und Oxydationsmitteln einleitet. Weiterhin konnte er zeigen, daß Disulfide die Anlagerung von Lauryl- und Propylmerkaptanen an Styrol bei Belichtung beschleunigten. Temperaturerhöhung in der Dunkelheit hatte dagegen nur einen kleinen, wenn überhaupt einen Effekt bei Disulfidanwesenheit. Auf Grund dieser Eigenschaften muß es als erwiesen angesehen werden, daß Disulfide in freie Radikale bei Bestrahlung dissoziieren.

Die vorstehend zitierten und kritisch betrachteten Arbeiten so vieler Autoren und das Reaktionsverhalten der angeführten Stoffe zeigen deutlich, daß man die Existenz der Sulfenyle als sichergestellt betrachten muß. Es folgt aber gleichzeitig, daß diese Radikale zu den extrem kurzlebigen und reaktiven Substanzen zu rechnen sind. Darüber hinaus ergibt diese Betrachtungsweise für die Auswahl von Disulfiden, an denen die homolytische Spaltung untersucht werden soll, folgende Gesichtspunkte:

Die Disulfide sollen möglichst einfache Verbindungen sein, um nicht durch komplizierte Sekundärreaktionen die Reaktionsbilder zu verwischen.

Die Substanzen müssen vollkommen symmetrisch gebaut sein, damit nicht durch Substituenteneinfluß schon eine Polarisierung der Disulfidbindung erfolgt und so eine ionische Spaltung begünstigt wird.

Für die Stabilisierung eines einmal gebildeten Radikals sollte die Zahl der möglichen Resonanzstruk-

turen berücksichtigt werden.

Die Stabilisierung der Sulfenyle würde durch eine Dilation der Disulfidbrücke erleichtert und dabei gleichzeitig auch die Bildung der Radikale gefördert. Wünschenswert wäre es hierbei, die Bindungsenergie so herabzusetzen, daß diese kleiner als diejenige der Kohlenstoff-Schwefel-Bindung wird.

Unter Berücksichtigung dieser Forderungen wurden nachfolgende Disulfide für die weiteren Untersuchungen herangezogen:

Daten der Disulfide

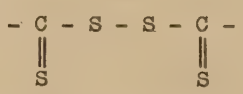
-disulfid	Fp. theoret.	Fp. gef.	Farbe
2,2'Dinitrodiphenyl-	192-195°	192°	gelbe Nadeln aus Eisessig
Thiobenzoyl-	92,5°	91°	rote Kristalle aus Aethanol
Bis-p-methoxy-thiobenzoyl-	163°	161-162°	rote Kristalle aus Benzol
Bis-thio-α-naph-thoyl-	169°	168°	rosenrote Kristalle aus Benzol
Dithiofuroyl-	-	89°	purpurrote Kristalle aus Aceton

Die Reaktion der Disulfidbindung in Dichloressigsäure

Auf Grund der vorstehend betrachteten Arbeiten hat es sich gezeigt, daß die Frage nach der Bildung von Sulfenylen auch für die Peptidchemie Bedeutung hat.

Durch die Förderung polarisierter Strukturen in der Peptidkette sollte nach W. LAUTSCH (73) bei der Wahl geeigneter Versuchsbedingungen der Nachweis gelingen, daß der Eiweißabbau und -aufbau über besonders reaktive polare Grenzstrukturen verläuft. Die ersten Versuche mit Polylysinpeptiden (74) ergaben auch entsprechende Befunde, denn es zeigte sich, daß in wasserfreier Dichloressigsäure tatsächlich ein Peptidabbau stattfindet. Auch hier wurde ein starker Einfluß der Disulfidbindung beobachtet, und es war deshalb vor weiteren Untersuchungen erforderlich geworden, das Verhalten von Disulfiden in wasserfreier Dichloressigsäure kennenzulernen.

Allein die Farbe der Disulfide zeigt uns die besondere Stellung der



Gruppierung, da schon diese Gruppe die Substanz in kräftigem Rot erscheinen läßt und Substituenten nur noch die Farbe vertiefen. Eine einfache Disulfidbrücke wirkt sich farblich nicht aus, sondern erst geeignete Substituenten geben gefärbte Substanzen.

Zunächst einmal wurden die Spektren der auf Seite 23 angegebenen Disulfide in Dichloressigsäure bei 30°C aufge-

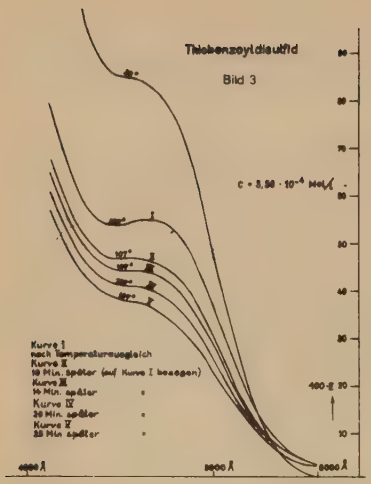
nommen. Die Kurven, die die Extinktion als Funktion der Wellenlänge darstellen, sind in den Abbildungen 3-7 wiedergegeben.

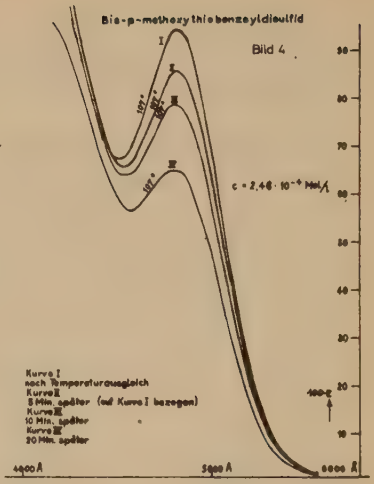
Die frühere Beobachtung der ausgezeichneten Stabilität von N-Carbonsäureanhydriden in Dichloressigsäure bei 130°C gab Veranlassung, die Disulfidspektren gleichfalls bei erhöhter Temperatur (107°) zu untersuchen. Da sich hier ein anderer Kurvenverlauf der jeweiligen Meßlösung nach Temperaturausgleich (10 min) ergab, wurden die gleichen Lösungen in unterschiedlichen Zeitabständen noch mehrere Male vermessen. Die Ergebnisse sind gleichfalls in den Abbildungen 3 bis 7 wiedergegeben. Die Betrachtung der Kurven zeigt, daß alle bis auf das 2,2'Dinitrodiphenyldisulfid gleichartig bei der hohen Temperatur in Abhängigkeit von der Zeit ausbleichen.

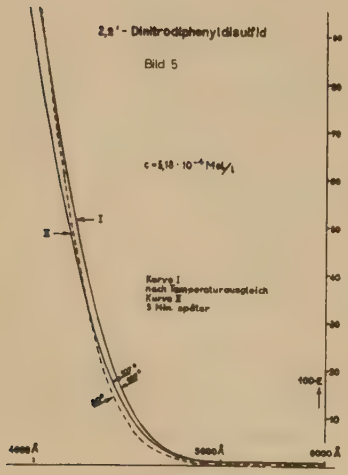
Auch bei 2,2'Dinitrodiphenyldisulfid wird die Extinktionskurve flacher gegenüber der niedrigeren Temperatur, denn die Kurvenzüge schneiden sich trotz des sehr steilen Anstiegs. Die anfangs bei Dithiofuroyldisulfid beobachtete Extinktionserhöhung bei 107°C gegenüber 30°C läßt sich wohl so erklären, daß bei 107°C, vermutlich durch Entkopplung von in Lösung vorhandenen Assoziaten, eine Vermehrung der Teilchenzahl gleichzeitig eine höhere Extinktion bewirkt. Diese Untersuchungen zeigten deutlich, daß die Disulfide in Dichloressigsäure bei 107°C nicht stabil sind.

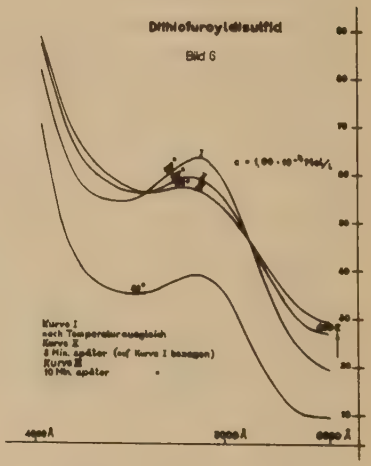
Um einen Einblick in den Reaktionsablauf zu bekommen, wurden die Verhältnisse am Bis-thio-α-naphthoyldisulfid als Modellsubstanz für Disulfide näher untersucht.

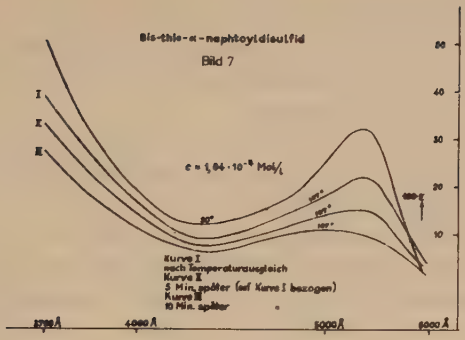
Durch die Beobachtung der Zeitabhängigkeit der Extinktion bei höheren Temperaturen war es erforderlich gewor-


Thiobenzoyldisulfid
Bild 3
c = 3,50 · 10⁻⁴ Mol/l
Kurve I
nach Temperaturausgleich
Kurve II
10 Min. später (auf Kurve I bezogen)
Kurve III
30 Min. später
Kurve IV
50 Min. später
4000 Å
5000 Å
6000 Å


Bis-p-methoxythiobenzoyldisulfid
Bild 4
c = 2,48 · 10⁻⁴ Mol/l
Kurve I
nach Temperaturausgleich
Kurve II
5 Min. später (auf Kurve I bezogen)
Kurve III
10 Min. später
Kurve IV
20 Min. später
4000 Å
5000 Å
6000 Å


2,2'-Dinitrodiphenyldisulfid
Bild 5
c = 5,10 · 10⁻⁴ Mol/l
Kurve I
nach Temperaturausgleich
Kurve II
5 Min. später
4000 Å
5000 Å
6000 Å


Dithiofuroyldisulfid
Bild 6
Kurve I
nach Temperaturausgleich
Kurve II
5 Min. später (auf Kurve I bezogen)
Kurve III
10 Min. später
4000 Å
5000 Å
6000 Å



den, die Aufheizperiode zeitlich so kurz wie nur irgend möglich zu machen. Es wurde deshalb die Küvette im Halter mit Dichloressigsäure auf Temperaturkonstanz gebracht und anschließend erst eine filtrierte konzentrierte Lösung von Disulfid in Dichloressigsäure unter gleichzeitigem Mischen hineingegeben. Da die Masse des Konzentrats (0,05 ml) im Verhältnis zur Masse der temperaturkonstanten Dichloressigsäure (3 ml) sehr gering war, konnte die Zeit zur Erreichung der Temperaturkonstanz der gesamten Meßlösung vernachlässigt werden. Zur Bestimmung der jeweiligen Anfangskonzentration wurde eine Eichkurve der Extinktion in Abhängigkeit von der Konzentration aufgenommen. Hierdurch war es gleichzeitig möglich, die Gültigkeit des Beer'schen Gesetzes im verwendeten Konzentrationsbereich zu überprüfen und in späteren Versuchen aus der gemessenen Anfangsextinktion die jeweilige Konzentration der betreffenden Lösung festzustellen. Um darüber

hinaus auch die Berechtigung nachzuweisen, allein mit dem Bis-thio-α-naphthoyldisulfid die Untersuchungen fortzuführen, wurden diese Messungen auf die anderen, anfangs geprüften, Disulfide ausgedehnt.

Die in der folgenden Tabelle wiedergegebenen Meßwerte sind in der Abbildung 8 dargestellt und da sich auch hier keine Unterschiede zwischen den verwendeten Disulfiden zeigten, wurden die weiteren Untersuchungen ausschließlich auf das Bis-thio-α-naphthoyldisulfid als Modellsubstanz beschränkt.

Meßwerte zu den Abbildungen 8 bis 11

Substanz und Wellenlänge	Extinktion (30°) E · 100	c (Mol/l)
Dithiofuroyldisulfid	57,5	$2{,}58\ 10^{-4}$
4780 Å	44,5	$1{,}93\ 10^{-4}$
	26,0	$1{,}03\ 10^{-4}$
	14,5	$0{,}52\ 10^{-4}$
Bis-p-methoxythiobenzoyldisulfid	81,5	$0{,}78\ 10^{-4}$
	56,2	$0{,}52\ 10^{-4}$
4780 Å	37,5	$0{,}31\ 10^{-4}$
	33,5	$0{,}26\ 10^{-4}$
Thiobenzoyldisulfid	82,3	$5{,}67\ 10^{-4}$
	63,2	$3{,}78\ 10^{-4}$
4350 Å	52,4	$2{,}83\ 10^{-4}$
Bis-thio-α-naphthoyldisulfid	74,0	$1{,}15\ 10^{-4}$
	62,5	$0{,}93\ 10^{-4}$
5300 Å	48,0	$0{,}69\ 10^{-4}$
	28,8	$0{,}39\ 10^{-4}$

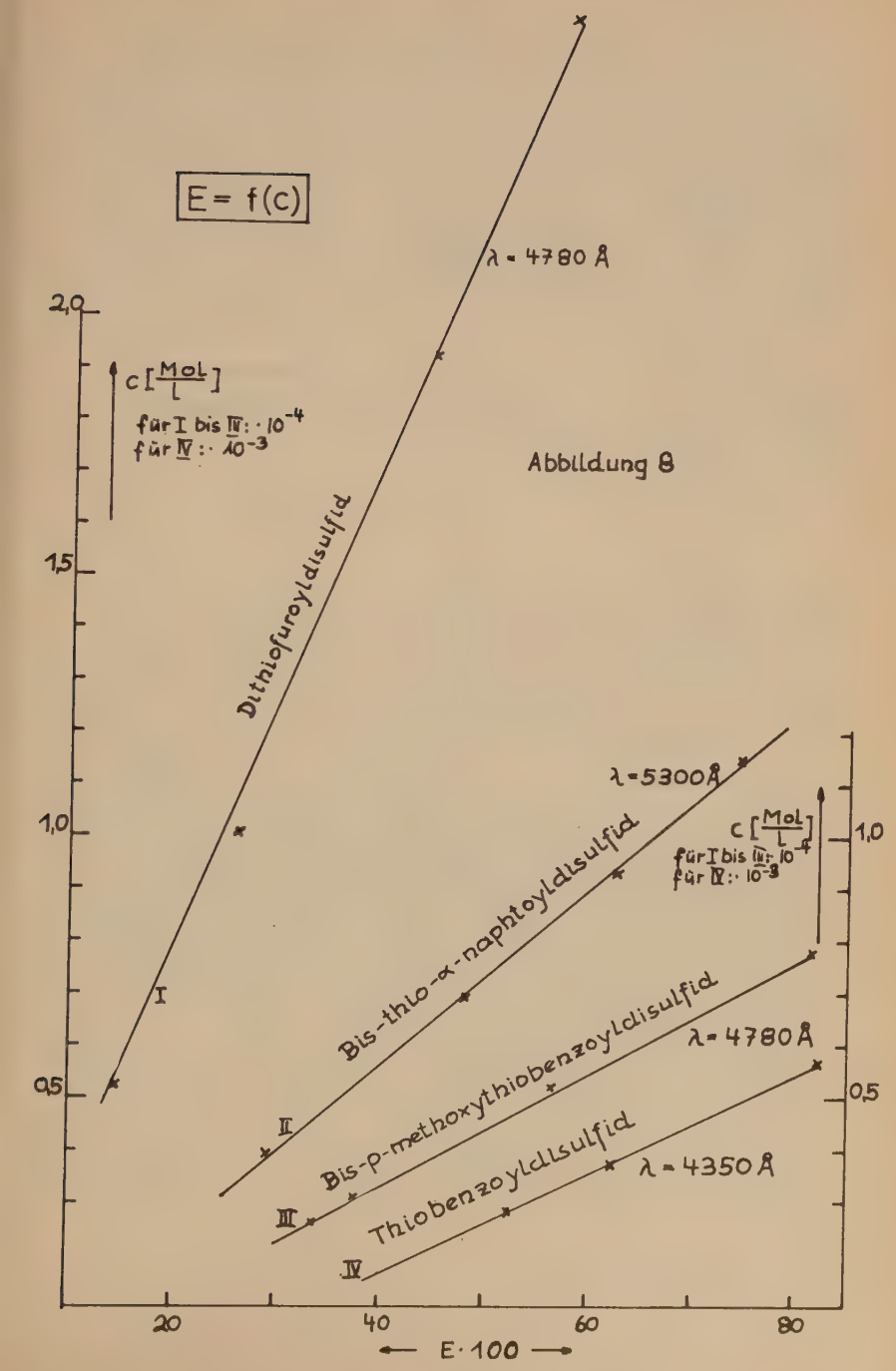

E = f(c)
λ = 4780 Å
2,0
c [Mol/l]
für I bis IV: · 10⁻⁴
für IV: · 10⁻³
1,5
Dithiofuroyldisulfid
1,0
λ = 5300 Å
Bis-thio-α-naphtoyldisulfid
c [Mol/l]
für I bis III: 10⁻⁴
für IV: · 10⁻³
1,0
I
II
Bis-p-methoxythiobenzoyldisulfid
λ = 4780 Å
0,5
III
Thiobenzoyldisulfid
λ = 4350 Å
IV
0,5
20
40
60
80
← E · 100 →

Abbildung 8

Die Eichkurven sind für das gesamte sichtbare Spektrum aufgenommen worden, aber hier nur die Werte für eine Wellenlänge in Abhängigkeit von der Konzentration dargestellt. Das genügt, da die gleiche Wellenlänge für die späteren Untersuchungen verwendet wurde. Für Bis-thio-α-naphthoyldisulfid wurde die Wellenlänge mit 5300 Å so gewählt, daß sie einerseits praktisch das festgestellte Maximum darstellt und andererseits genau reproduzierbar am Spektralphotometer einstellbar war.

Die Ableitung der Zeitabhängigkeit der Reaktionsgeschwindigkeit ergibt für den einfachsten Fall, eine Reaktion erster Ordnung, in der integrierten Form:

$$\ln \frac{c_o}{c} = k \cdot t = \ln \frac{E_o}{E}$$

Aus der graphischen Darstellung dieser Beziehung ist zu ersehen, ob eine einfache Reaktion für den untersuchten Fall angenommen werden kann. Es ist hierbei aber noch nichts Näheres über den molekularen Ablauf der Reaktion zu sagen, da dieser über mehrere Stufen erfolgen könnte, deren langsamste zeitbestimmend ist. Auch könnte ein Reaktionspartner in solchem Ueberschuß vorliegen, daß sich seine Konzentration praktisch nicht ändert und deshalb eine niedrigere Molekularität vorgetäuscht wird. Für Bis-thio-α-naphthoyldisulfid wurde der zeitliche Ablauf dadurch ermittelt, daß für die Wellenlänge 5300 Å die Extinktionsänderung einer Lösung der Substanz in Dichloressigsäure temperaturkonstant bei 109°C vermessen wurde.

Eine $0{,}95 \cdot 10^{-4}$ molare Lösung von Bis-thio-α-naphthoyldisulfid ergab folgende Meßwerte:

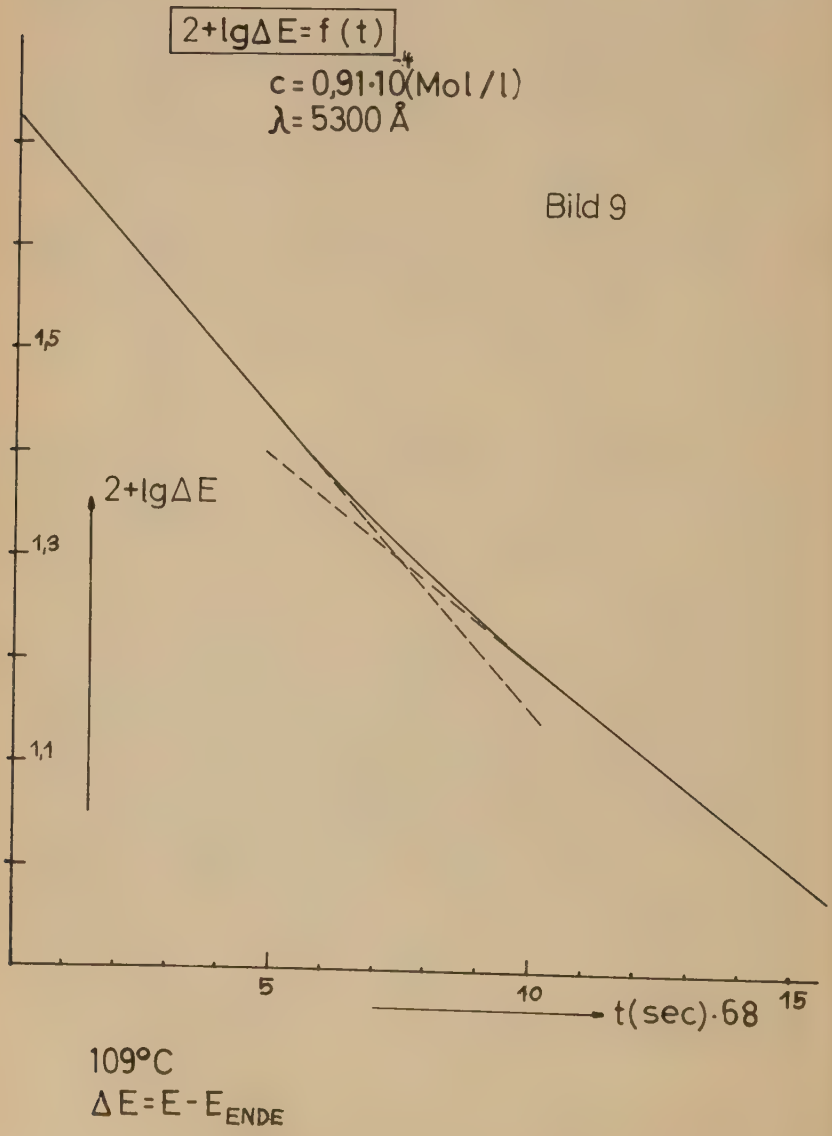
t (sec)·68	E·100	$(E - E)\cdot 100$ Ende	$2 + \lg (E - E)$ Ende
0	61,6	53,6	1,729
1	55,6	47,6	1,678
2	49,2	41,2	1,615
3	43,5	35,5	1,550
4	39,3	31,3	1,496
5	35,8	27,8	1,444
6	32,5	24,5	1,389
7	30,0	22,0	1,342
8	27,5	19,5	1,290
9	25,5	17,5	1,243
10	24	16	1,204
11	22,3	14,3	1,555
12	21	13,0	1,114
13	20	12,0	1,079
14	18,1	10,1	1,004
15	17,3	9,3	0,968

$100 \cdot E_{Ende} = 8$

Die graphische Darstellung (Abbildung 9) dieser Werte ergibt eine Kurve, deren Verlauf es gestattet, zwei Geraden mit verschiedener Steigung so anzulegen, daß der Kurvenverlauf nahezu übergangslos dargestellt wird. Das bedeutet, daß in den linearen Bereichen für den untersuchten Fall eine Reaktion erster Ordnung angenommen werden kann. Für den zweiten Teil der Reaktion ergibt sich eine Verminderung der Reaktionsgeschwindigkeit ohne Aenderung der Reaktionsordnung.

Um den gesamten Reaktionsverlauf deuten zu können, war es zunächst erforderlich, den Stoff zu bestimmen, dessen

BIS-THIO-α-NAPHTHOYLDISULFID



Auswirkung sich im zweiten Teil der Kurve $2 + \lg E-E_{Ende} = f(t)$ durch Verzögerungswirkung widerspiegelt.

Hierbei mußten jedoch erst einmal die gesamten theoretischen Reaktionsmöglichkeiten in Erwägung gezogen werden. Als Reaktionspartner im System waren Dichloressigsäure, Spuren von Wasser, die durch die Luftfeuchtigkeit an den Gefäßwänden und während des Pipettierens aus der Luft in die wasserfreie Dichloressigsäure hineingelangt sein konnten, Sauerstoff und Stickstoff in der Küvette als "Reaktionssystem" zum Startzeitpunkt vorhanden.

Für Wasser ergibt die rechnerische Ueberprüfung, daß ungefähr 0,0018 gr/l ($=10^{-4}$ Mol) in der Dichloressigsäure sein mußten, sofern dieses in ausreichendem Maße als Reaktionspartner vorhanden sein sollte. Es ist einzusehen, daß bei dieser geringen Menge die Wahrscheinlichkeit, es nicht ausschließen zu können, sehr groß und bei den vielfältigen Operationen vor der Messung für diese selbst keine größere Wasserfreiheit mehr vorauszusetzen ist.

Die Dichloressigsäure dagegen dürfte sich nicht im äußeren Bild des Reaktionsablaufs bemerkbar machen, da die zu vernachlässigende Konzentrationsänderung während der Reaktion nicht in Erscheinung treten kann. Noch naheliegender ist es, Stickstoff als Partner auszuschließen. Es verbleiben nach dieser Betrachtung daher im wesentlichen nur Sauerstoff und Wasser in ihrer Stellung ungeklärt und es war deren Einfluß auf den Reaktionsablauf zu untersuchen.

Das Studium der Reaktion wurde deshalb in der Weise fortgeführt, daß der Luftsauerstoff durch hochgereinigten Stickstoff aus dem System entfernt und dann wiederum die Abhängigkeit der Extinktionsänderung von der Zeit bei 5 300 Å untersucht wurde.

Den Einfluß des Wassers gelang es dadurch nachzuweisen, daß eine definierte Menge zu der gereinigten Dichloressigsäure gegeben und dann wie bei der ersten Messung verfahren wurde. Um auf jeden Fall genug Wasser im System zu haben, wurden 0,6 ml (= $3{,}3\ 10^{-2}$ Mol) auf 1000 ml Dichloressigsäure gegeben.

Das Ergebnis ist in folgender Zahlentabelle und in den Abbildungen 10 und 11 dargestellt.

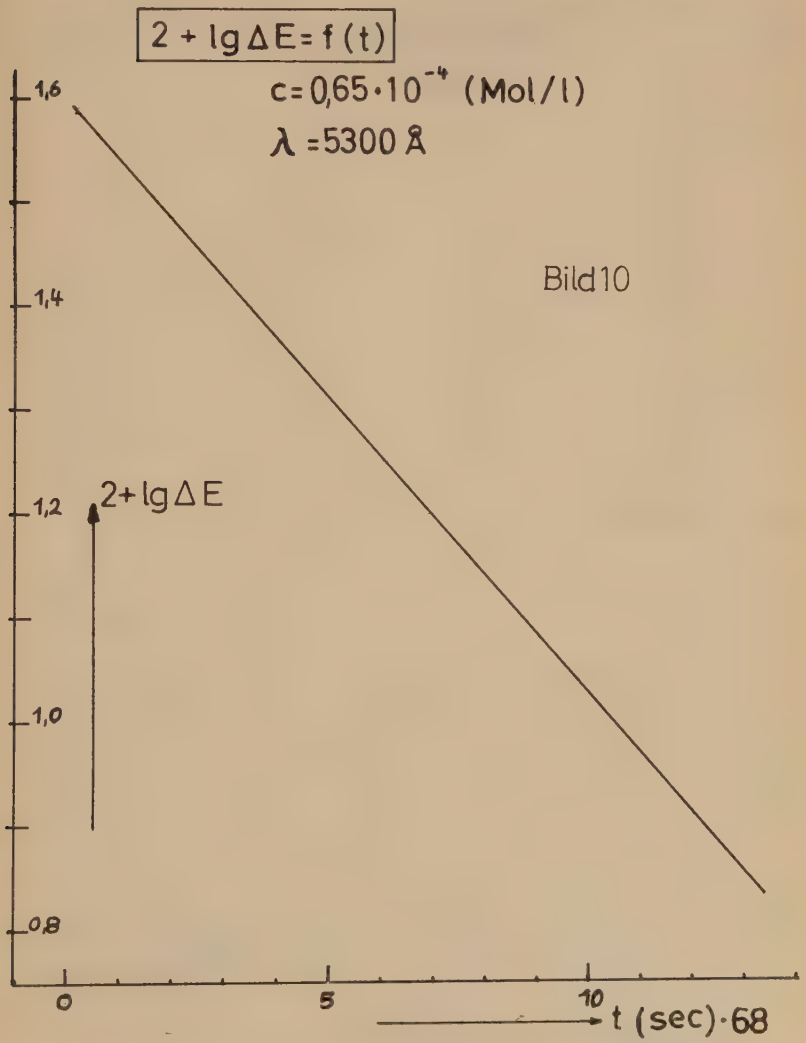
Bis-thio-α-naphthoyldisulfid in O_2-freier Dichloressigsäure

bei 109°C; = 5 300 Å

t (sec) 68	E·100	$(E - E)\cdot 100$ Ende	$2 + \lg(E - E)$ Ende
0	45	38,5	1,585
1	41,3	34,8	1,542
2	37,3	30,8	1,489
3	34,6	28,1	1,449
4	30,4	23,9	1,378
5	27,4	20,9	1,320
6	24,9	18,4	1,265
7	22,6	16,1	1,207
8	20,5	14	1,146
9	19,0	12,5	1,097
10	17,5	11	1,041
11	16,0	9,5	0,978
12	14,8	8,3	0,919
13	13,5	7	0,778

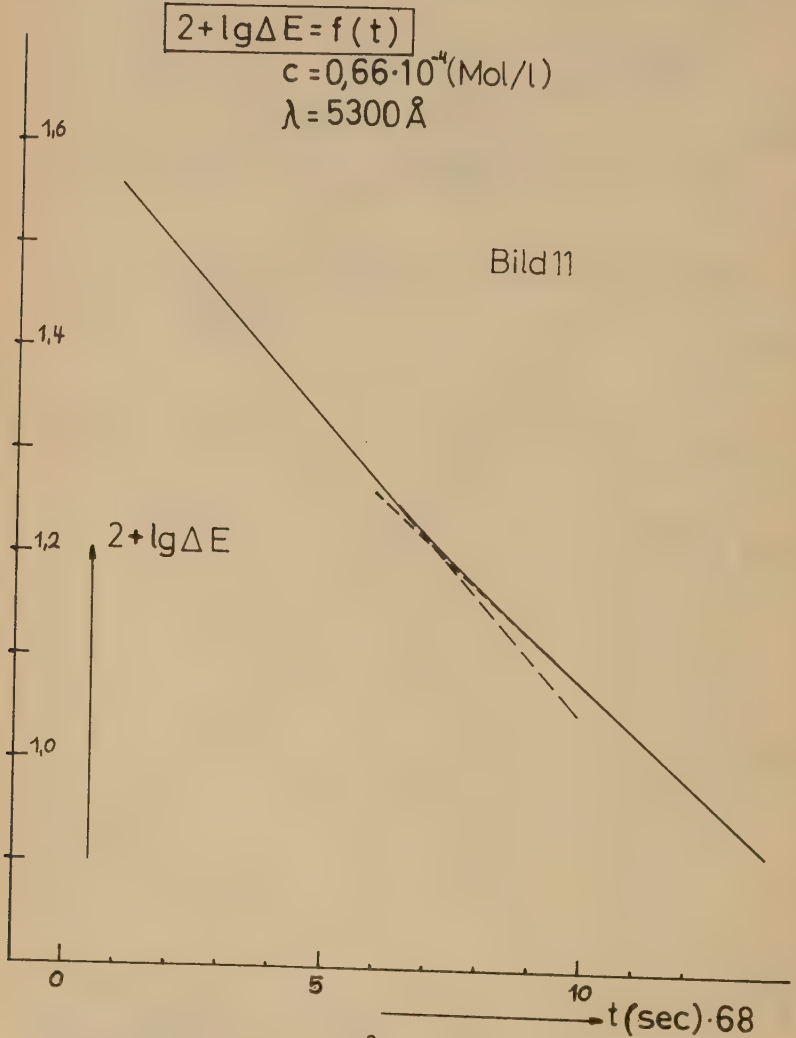
$100 \cdot E_{\text{Ende}} = 6{,}5$

BIS-THIO-α-NAPHTHOYLDISULFID



O_2-freie Dichloressigsäure (N_2-gesättigt)
109°C; $\Delta E = E - E_{ENDE}$

BIS-THIO-α-NAPHTHOYLDISULFID



H_2O-Zusatz: $3{,}3 \cdot 10^{-2}$ Mol/l
109°C
$\Delta E = E - E_{ENDE}$

Bis-thio-α-naphthoyldisulfid in Dichloressigsäure mit Wasserzusatz ($3{,}3\ 10^{-2}$ Mol/l)

t (sec) 68	E·100	(E − E)·100 Ende	2 + lg(E − E) Ende
0	45	39,5	1,597
1	41,3	35,8	1,554
2	37,5	32	1,505
3	34,0	28,5	1,455
4	30,5	25	1,398
5	27,3	21,8	1,339
6	24,5	19	1,279
7	22,4	16,9	1,228
8	20	14,5	1,161
9	19	13,5	1,130
10	17,6	12,1	1,083
11	16,5	11	1,041
12	15	9,5	0,978
13	14,2	8,7	0,939
14	13,2	7,7	0,886

$100 \cdot E_{Ende} = 5{,}5$

Es zeigt sich, daß die Reaktion wahrscheinlich durch O_2 im zweiten Teil gehemmt wird und Wasser die Hemmung nicht aufhebt, vielmehr eine geringe Beschleunigung, durch größere Steigung der Geraden widergespiegelt, bewirkt. Um zwischen den verschiedenen Versuchen eine weitere Vergleichsmöglichkeit zu bekommen, wurden die Reaktionsgeschwindigkeitskonstanten errechnet. Die gute Uebereinstimmung für den jeweiligen ersten Teil mit der ungehemmten Reaktion des O_2-freien Experiments zeigen die aus den graphischen Darstellungen errechneten Werte für die Reaktionsgeschwindigkeitskonstanten. Auch die geringe durch Wasser bewirkte

Katalyse drückt sich zahlenmäßig aus.

Berechnete Reaktionsgeschwindigkeitskonstanten

Abb. 9	$k_{1.Teil}$	$= 1{,}94 \cdot 10^{-3}$ (sec^{-1})
	$k_{2.Teil}$	$= 1{,}34 \cdot 10^{-3}$ (sec^{-1})
Abb. 10	k	$= 1{,}93 \cdot 10^{-3}$ (sec^{-1})
Abb. 11	$k_{1.Teil}$	$= 1{,}94 \cdot 10^{-3}$ (sec^{-1})
	$k_{2.Teil}$	$= 1{,}55 \cdot 10^{-3}$ (sec^{-1})

Es soll nunmehr versucht werden, durch die Verknüpfung der einzelnen Befunde miteinander eine Deutung für die gemachten Beobachtungen zu geben, wobei aber nicht außer acht gelassen werden darf, daß es sich eben nur um einen, mit den gewonnenen Ergebnissen im Einklang stehenden Deutungsversuch handelt, der mögliche weitere Erklärungen nicht ausschließt. Aus den graphischen Darstellungen ergibt sich, daß besonders für die erste Reaktionsperiode ein Zeitgesetz erster Ordnung angenommen werden kann und daß Sauerstoff den zweiten Reaktionsteil offensichtlich beeinflußt. Da die Konzentration des Sauerstoffs im Verlaufe des Experiments von außen nicht erhöht wird, muß dieser im System selbst entstehen. Auch kann die Hemmung sich erst bei O_2-Sättigung auswirken, denn es wäre sonst nicht einzusehen, warum der sicherlich schon anfangs vorhandene Sauerstoff andersartig reagieren und erst nach einer Anlaufszeit die negative Katalyse bewirken sollte. Für den Fall des O_2-freien Versuchs wird die Sättigung und damit die Hemmwirkung nicht erreicht, weil die Konzentration an Disulfid zu gering ist.

Da einerseits, wie schon oben angeführt, eine Reaktion erster Ordnung anzunehmen sein dürfte, und da andererseits die Wasserkonzentration so gering ist, vornehmlich im ersten Versuch, daß die Aenderung sich durch starke Verarmung an einem Reaktionspartner bei verschleierter bimolekularer Reaktion bemerkbar machen müßte, kann als erster Reaktionsschritt die Bildung von Sulfenylen angenommen werden. Als nachfolgender Reaktionsverlauf kann die Reaktion der Sulfenyle mit dem Wasser im Sinne einer Hill-Reaktion (75) betrachtet werden. Auf diesem Wege produziert das System aus Wasser durch Dehydrierung Sauerstoff.

Bestärkt könnte diese Ansicht dadurch werden, daß ein Ansteigen der Quantenausbeute bei Zugabe von α-Liponsäure zu einem Sauerstoff-produzierenden System, in dem Chinon der Elektronenacceptor war, durch D.F. BRADLEY und M. CALVIN (76) beobachtet wurde. Dieses System arbeitete nur unter Bedingungen, bei denen der Elektronenacceptor den geschwindigkeitsbestimmenden Schritt darstellte.

Es wird weiterhin diese Betrachtung der Versuchsergebnisse durch die Vorstellung von M. CALVIN (77) gestützt, daß während der eigentlichen Photosynthese nicht das CO_2, sondern Wasser unter Bildung von elementarem Sauerstoff und Dihydrolinponsäure angegriffen und erst anschließend über das DPN/DPN H_2-System das organische Substrat reduziert wird. Auch die Vorstellung CALVIN's (77), daß an der einen Seite der "Photobatterie" ein Disulfid, an der anderen das Wasser steht und die in dem Chlorophyll-Leitfähigkeitsband nach Lichtabsorption erzeugten Elektronen auf die eine Seite der Doppelschicht zum Disulfid wandern, basiert darauf, daß Wasser in genügendem Maße vorhanden ist, so daß es dem System als Elektronendonator dienen und für die andere Seite die Rückreaktion unterbinden kann. Das "Potentialgefälle" könnte nach diesseitiger Auffassung dabei noch dadurch

verstärkt werden, daß zwischenzeitlich Sulfenylstrukturen erreicht werden und diese infolge ihrer Reaktivität die Dehydrierung des Wassers, d.h. die Elektronenaufnahme auf der einen Seite, zusätzlich erleichtern.

Die in Anwesenheit von Sauerstoff gegebene Hemmung nach Sättigung des Systems könnte so ausgelegt werden, daß dieser von der gebildeten, reduzierten Form des Disulfids als Substrat für die "Rückreaktion" benutzt wird. Es ist hiermit auch gleichzeitig eine Erklärung dafür gegeben, daß der anfangs im System schon vorhandene Sauerstoff sich nicht so hemmend auswirken konnte wie nach Sättigung des Systems, denn durch den Umsatz der Thio-thiolsäure mit dem Sauerstoff würde die relative Konzentrationsabnahme an Disulfid gemindert. Bei dieser Auslegung der Versuche darf aber keineswegs übersehen werden, daß die für die oben dargelegte Ansicht erforderliche Reversibilität des Systems bisher noch nicht untersucht worden ist und Gegenstand weiterer Experimente sein müßte.

Zur weiteren Stütze der vorstehend gegebenen Deutung wurde ein kinetischer Ansatz (78) unter der Annahme folgender Reaktion gemacht:

A) $SS \underset{2}{\overset{1}{\rightleftharpoons}} 2\,S\cdot$

B) $2\,S\cdot + H_2O \underset{4}{\overset{3}{\rightleftharpoons}} 2\,SH + [(O)]$

C) $SS + H_2O \rightleftharpoons 2\,SH + [(O)]$

SS soll Bis-thio-α-naphthoyldisulfid symbolisieren; die anderen Abkürzungen sind entsprechend zu verstehen. Die Reaktion C soll im folgenden als die "Bruttoreaktion" des Schemas bezeichnet werden. Die Reaktanten dieser Reaktion sollen die "Stabilen" sein. Die Reaktion C ist in die

"Teil"- oder "Partialreaktionen" A und B aufgegliedert. Durch die Klammern um die Symbole soll die jeweils laufende Konzentration und durch den zuzüglichen Pfeil die Anfangskonzentration gekennzeichnet werden. Die Umsatzvariablen der Partialreaktionen werden mit x_1 und x_2 bezeichnet.

Da die Sulfenyle, wie eingangs näher ausgeführt wurde, als instabil zu betrachten sind, wird die Konzentration an diesem Zwischenstoff im Zuge des gesamten Reaktionsspiels niemals bedeutende Beträge annehmen. Das System verhält sich unter dieser Voraussetzung stöchiometrisch gesehen so, als würde die Reaktion C während des gesamten Prozesses direkt ablaufen und es wird die Umsatzvariable dieser Reaktion mit ξ bezeichnet.

Für die laufende Konzentration an Disulfid in Teilreaktion A gilt

$$(SS) = (SS)_A - x_1$$

und für den Sauerstoff in Partialreaktion B entsprechend

$$[(O)] = [(O)_A] + x_2$$

Da die Sulfenyle oben als instabil angenommen wurden, gilt gleichzeitig für die Stabilen

$$(SS) = (SS)_A - \xi$$

$$[(O)] = [(O)_A] + \xi \qquad \text{usw.}$$

und damit auch

$$\xi = x_1 = x_2$$

Letzte Beziehung gilt allerdings noch nicht zu Beginn der Reaktion, denn zu dieser Zeit ist beispielsweise für die

Thiolkonzentration Null auch die Größe x_2 noch gleich Null zu setzen. Der Zeitpunkt, in dem die Beziehung $x_1 = x_2 = \xi$ soeben erfüllt ist, wird als der Stationaritätszeitpunkt und die folgende Zeit die Stationaritätsperiode bezeichnet. Der erste Zeitpunkt fällt dabei ganz in die Vorperiode der Reaktion C. Die vorstehend gewonnene Beziehung besagt nun eindeutig für den stationären Zustand, daß die Geschwindigkeit der Bruttoreaktion gleich den untereinander gleichen Partialgeschwindigkeiten ist.

Da die Reaktionsgeschwindigkeit den Konzentrationen der Reaktanten proportional ist und diese im Zuge der Reaktion sich stetig ändern, ist auch die Reaktionsgeschwindigkeit nicht konstant, sondern ebenfalls mit der Zeit veränderlich. Letzte kann also auch nur durch einen Differentialquotienten dargestellt werden. Man ist übereingekommen, das Zeitgesetz durch eine Differentialgleichung einer Variablen nach der Zeit darzustellen und die Zeit als unabhängige Variable zu wählen. Dies kommt allein schon dadurch zum Ausdruck, daß wir sagen, die chemischen Reaktionen verlaufen in der Zeit.

Zu Anfang des "Zeitversuches", also zur Zeit $t = 0$ ist die Konzentration der Reaktanten bekannt. Nach der Zeit t haben sich im Sinne der Reaktionsgleichung "x" Mole umgesetzt und man kann die Zusammensetzung des Reaktionsgemisches durch die Differenzbildung für jeden einzelnen Zeitpunkt beschreiben. Da es umgekehrt genügt, einen Reaktanten zu beobachten, weil durch die stöchiometrischen Verhältnisse damit alle Teilnehmer hinreichend beschrieben sind, ist die Umsatzvariable, d.h. die Variable x, ein gutes Maß für den Reaktionsablauf und durch Ableitung dieser nach der Zeit ist ein Einblick in die Reaktionsordnung möglich.

Für den Fall der Reaktion C wird also ξ nach der Zeit differenziert. Es ergibt sich:

$$\frac{d\xi}{dt} = \xi' = k_1 (SS) - k_2 (S\cdot)^2 = k_3 (S\cdot)^2 (H_2O) - k_4 (SH)^2[(O)]$$

$$(S\cdot)^2 = \frac{k_1 (SS) + k_4 (SH)^2[(O)]}{k_3 (H_2O) + k_2}$$

$$\xi' = k_1 (SS) - k_2 \frac{k_1 (SS) + k_4 (SH)^2[(O)]}{k_3 (H_2O) + k_2}$$

$$\xi' = \frac{k_1 (SS) k_3 (H_2O) + k_1 (SS) k_2 - k_1 (SS) k_2 - k_2 k_4 (SH)^2[(O)]}{k_3 (H_2O) + k_2}$$

$$(H_2O) = \text{const.}$$

$$\xi' = \frac{k_1 k_3 (H_2O)}{k_3 (H_2O) + k_2} (SS) - \frac{k_2 k_4}{k_3 (H_2O) + k_2} (SH)^2[(O)]$$

Unter Einführung der für die laufende (SS)-Konzentration oben gewonnenen Beziehung

$$(SS) = (SS)_A - \xi$$

$$\xi = (SS)_A - (SS) = \text{const.}_1 - (SS)$$

$$\xi' = - \frac{d (SS)}{dt}$$

ergibt sich ein aus zwei Termen zusammengesetzter Ausdruck für das Zeitgesetz der Bruttoreaktion. Der erste Term stellt

ein Zeitgestzt erster Ordnung, der zweite ein solches dritter Ordnung dar, so daß die Summe beider Beträge insgesamt einen komplizierten Ausdruck ergibt. Dieses Zeitgesetz kann aber entarten, da zu Anfang die Konzentration der Thio-thiolform gleich Null zu setzen ist und nach dieser Anlaufperiode auch die Reaktion dritter Ordnung nicht ins Gewicht fällt. Dies wird vermutlich noch dadurch mitbedingt, daß die Thio-thiolform des Disulfids als Edukt für Folgereaktionen aufzutreten vermag. Erst wenn [(O)]-Sättigung erreicht und somit auch diese Konzentration konstant geworden ist, macht sich der jetzt zweiter Ordnung gewordene Term (Zeitgesetzwechsel) durch geringfügige Verlangsammung der Reaktion erster Ordnung bemerkbar.

Aus diesen Betrachtungen ergibt sich, daß das entwickelte Zeitgesetz der angenommenen Bruttoreaktion mit den experimentell gewonnenen Befunden in Uebereinstimmung steht.

Versuche zur Darstellung von Sulfenylen

Nachdem durch die Extinktionsmessungen in Dichloressigsäure die Existenz der Sulfenyle in diesem Lösungsmittel nachgewiesen worden war, drängte sich die Frage nach der Synthese von Sulfenylen in den Vordergrund.

Zum weiteren Studium dieses Verbindungstyps wurde versucht, sie zumindest intermediär darzustellen.

Eine Arbeit von J.M. KOLTHOFF und Mitarbeitern (79) behandelt neben anderem die polarographische Reduktion des Cystins in Gegenwart von Eisen. Die Autoren haben ihr Ergebnis wie folgt zusammengefaßt:

$$R - SS - R + Hg \longrightarrow R - S - Hg + R - S\cdot$$

$$R - S - Hg + R - SS - R \longrightarrow (R - S)_2 - Hg + R - S\cdot$$

Da aber bisher keine stabilen Merkaptide des Hg (I) bekannt sind und eigene Versuche zur Darstellung mißlungen waren, wurde eine andere Darstellung der Sulfenyle in Anlehnung an KOLTHOFF's, sich aus dessen vorstehender Formulierung ergebender Auffassung vorgenommen.

Es ist bekannt, daß Radikalbildung fast immer bei Kombination eines Reduktionsmittels mit einem Oxydationsmittel erfolgt. Ein solcher Vorgang läuft beispielsweise bei der Zusammengabe von Peroxyden mit Eisen- (II)salzen ab.

Daraus ergibt sich, daß ein System, aus einem "Merkaptid" mit dem entsprechenden Disulfid bestehend, Radikale - zumindest zwischenzeitlich - liefern müßte, sofern das Metall selbst in verschiedenen Wertigkeitsstufen auftreten kann und der Uebergang zwischen diesen Wertigkeitsstufen möglichst einfach erfolgt.

Hierzu bot sich Thallium an, das die erste Wertigkeitsstufe vor der dritten bevorzugt und sich durch Oxydationsmittel leicht oxydieren läßt.

Für Thallium ist außerdem bekannt, daß dieses leicht intermediäre Verbindungen bildet, die beide Wertigkeitsstufen nebeneinander enthalten (80). Die lichtelektrische Widerstandsänderung von Thalliumsulfidphotozellen und der Einfluß von organischen Stoffen (81) auf diese "Widerstandsänderung", bestärkten diese Wahl.

Die benötigten Thallium-(I)-Verbindungen wurden folgendermaßen dargestellt

Die wäßrige Thallium-(I)-salzlösung wurde auf ca. 40°C erwärmt und die vollständige Lösung des Salzes abgewartet. Die Mengen wurden dabei so gewählt, daß eine annähernd 5-prozentige Lösung entstand. Zu dieser wurde die acetonische Lösung einer Thiolverbindung in 4- bis 5-fachem Ueberschuß gegeben und dann auf dem Wasserbad zum Sieden erhitzt. Die Lösung klärte sich beträchtlich, wurde nach Erkalten filtriert und der Niederschlag gut mit Wasser und Aceton gewaschen. Die Kristalle wurden im Trockenschrank bei 80-100°C getrocknet.

Die so erhaltenen Verbindungen ließen sich jedoch nicht für die angestrebte Darstellung von Sulfenylen einsetzen, da sie in allen untersuchten Lösungsmitteln unlöslich wa-

ren und deshalb nicht mit den entsprechenden Disulfiden zur Reaktion gebracht werden konnten.

Weitere Versuche durch Einführung von "o"- und "p"-ständigen, sperrigen Substituenten, wie sie beispielsweise der tertiäre Butylrest darstellt, zu einem substituierten Thiophenol zu gelangen, das sich bei Oxydation durch sterische Hinderung nicht zum Disulfid dimerisieren kann, ließen sich gleichfalls nicht realisieren.

Nach diesen Befunden wurden die Versuche zur Darstellung von Sulfenylen im Rahmen dieser Arbeit eingestellt.

Zusammenfassung

In Fortführung der synthetischen Arbeiten an Fermentmodellen, und zwar nach der dem molekularen Aufbau dieser zugrundeliegenden Annahme von W. LAUTSCH, wurde der Aufbau des c-L-Cysteinylheptaglycyl-L-cysteindisulfids und eine Reihe von Zwischenstufen dieser Synthese beschrieben. Es wurden die Ultrarotspektren des mit Schutzgruppen abgedeckten und des freien Nonapeptids aufgenommen und ausgedeutet. Da W. LAUTSCH 1959 zu der Erkenntnis gelangte, daß die mannigfaltigen Funktionen der aromatischen und heterozyclischen Seitenketten und die sterische Anordnung in 1,4-Stellung die verschiedenen Funktionen der Peptide bedingt, wurde im Verlauf dieser Arbeit auf weitere Synthesen verzichtet. Weil nun aber die Beobachtung von H.J. KRAEGE (22) und die in Betracht gezogene Literatur auf die Bedeutung der Sulfenyle für die Peptidchemie verwiesen, wurde anschließend die homolytische Entkopplung der Disulfide untersucht.

Hierbei konnte beobachtet werden, daß Disulfide in Dichloressigsäure bei höheren Temperaturen nicht stabil sind. Die in ihrem gesamten Ablauf nicht gleichförmige Reaktion wird durch Sauerstoff und Wasser beeinflußt. Aus der Verknüpfung der Befunde miteinander ergab sich eine, mit den gewonnenen Ergebnissen in Einklang stehende, für die intermediäre Existenz von Sulfenylen sprechende Deutungsmöglichkeit, derzufolge bei weiteren Arbeiten mit Disulfiden in Dichloressigsäure die Radikalbildung zu berücksichtigen sein wird.

Zum weiteren Beweise dieser Auffassung wurde ein kinetischer Ansatz entwickelt, dem die Partialreaktionen

$$(SS) \rightleftharpoons 2\ (S\bullet)$$

$$2\ (S\bullet) + (H_2O) \rightleftharpoons 2\ (SH) + [(O)]$$

zugrunde gelegt sind. Die gegebene Deutung wird durch die Vorstellungen M. CALVIN's, daß während der eigentlichen Photosynthese nicht das CO_2, sondern Wasser unter Bildung von Sauerstoff und Dihydrolisponsäure zersetzt wird, gestützt. Zu beachten bleibt allerdings, daß nachfolgende Versuche die im kinetischen Ansatz angenommene Reversibilität der Reaktionskette sicherstellen müßten.

Versuche, auf Grund des gelungenen Nachweises der Bildung von Sulfenylen in Dichloressigsäure jene durch Kombination der Thallium-(I)-verbindung mit dem entsprechenden Disulfid analog der Radikalbildung bei der Redoxpolymerisation darzustellen, zeigten vorerst kein Ergebnis.

Experimenteller Teil

S-Benzyl-L-cystein (23, 24)

Ansatz: 50 g L-Cystin

Ausbeute: 70 g (80 % d.Th.)
Umkristallisiert aus heißem Wasser

Fp.: 216°C

$[\alpha]_D^{20}$: +28° (c = 1,5; 1 n NaOH)

S-Benzyl-L-cystein-N-carboxyanhydrid (25)

Ansatz: 24 g S-Benzyl-L-cystein

Ausbeute: 17,5 g (65 % d.Th.)
Umkristallisiert aus abs. Benzol unter Feuchtigkeitsausschluß

Fp.: 106°C (unter Zersetzung der farblosen Nadeln)

$[\alpha]_D^{22}$: -41,5° (c = 1,46; abs. Dioxan)
Eine Zugabe von Petroläther zur Mutterlauge ergibt eine zweite Fraktion, die gelb gefärbt ist und im Schmelzpunkt etwas tiefer liegt.

S-Benzyl-L-cysteinbenzylesterhydrochlorid (25)

Ansatz: 17 g S-Benzyl-L-cystein-N-Carboxyanhydrid

Ausbeute: 22 g (91 % d.Th.)
Umkristallisiert aus Alkohol/Aether

Fp.: 129°C (Zersetzung)

$[\alpha]_D^{20}$: -26,2° (c = 1; Methanol)

N-Carbobenzoxyglycinhydrazid (26, 27, 28)

Ansatz: 13 g Glycinäthylester HCl

Ausbeute: 15,2 g (73 % d.Th.)
Umkristallisiert aus Essigester

Fp.: 115°C

Carbobenzoxyglycin (27)

Ansatz: 7,5 g Glycin

Ausbeute: 19 g (91 % d.Th.)
Umkristallisiert aus Chloroform

Fp.: 119-120°C

N-Carbobenzoxyglycylglycinäthylester (26, 28, 82)

Ansatz: 11,2 g Carbobenzoxyglycinhydrazid

Ausbeute: 10,3 g (70 % d.Th.)
Umkristallisiert aus Essigester und Petroläther

Fp.: 82°C

Ansatz: 124 g Carbobenzoxyglycin

Ausbeute: 166 g (95 % d.Th.)
Umkristallisiert aus Wasser

Fp.: 82°C

Carbobenzoxyglycylglycinhydrazid (26, 28)

Ansatz: 0,05 Mol Carbobenzoxyglycylglycinäthylester

Ausbeute: 12,3 g (88 % d.Th.)
Umkristallisiert aus Alkohol und Aether

Fp.: 166°C

N-Carbobenzoxy-diglycyl-S-Benzyl-L-cysteinbenzylester (17,22)

Ansatz: 10 g N-Carbobenzoxyglycylglycinhydrazid

Ausbeute: 77 % d.Th.
Umkristallisiert aus Essigester und Petroläther

Fp.: 115,5-116,5°C

$[\alpha]_D^{20}$: -32,3° ± 2° (c = 1,07; abs. Alkohol)

Diglycyl-S-Benzyl-L-cysteinbenzylesterhydrobromid

Es werden 12 g N-Carbobenzoxydiglycyl-S-Benzyl-L-cysteinbenzylester in einem Kolben mit 48 ml 2 n Eisessig-Bromwasserstoff versetzt. In die Bromwasserstofflösung fügt man vorher ca. 500 mg Phenol, um etwaiges Brom zu binden. Das Reaktionsgefäß wird mit einem Trockenrohr vor Luftfeuchtigkeit geschützt und bis zur eingetretenen klaren Lösung geschüttelt.

Nach 45 min. bei Zimmertemperatur ist das Hydrobromid ausgefallen und wird auf einer Glasfritte abgesaugt, wobei jeder Feuchtigkeitseinfluß vermieden wird. Das Esterhydrobromid wird dann durch ständiges Waschen mit absolutem Aether vom Benzylbromid befreit und im Vakuumexsikkator über Paraffin getrocknet. Eine zweite Fraktion kann aus der Mutterlauge durch Fällen mit Aether erhalten werden. Umkristallisiert wird die Substanz aus absolutem Alkohol/Aether.

Ausbeute: 10,5 g (97 % d.Th.)

Fp.: 146°C

$[\alpha]_D^{20}$: -29,4° (c = 0,67; bidest. Wasser)

Formel: $C_{21}H_{25}O_4N_3S \cdot HBr$

Analyse:	Ber.	N	8,47 %	Br	16,10 %
	Gef.		8,52 %		16,10 %

N-Carbobenzoxy-tetraglycyl-S-Benzyl-L-cysteinbenzylester (17, 22)

Ansatz: 10 g N-Carbobenzoxyglycylglycinhydrazid

Ausbeute: 67 % d.Th.
Umkristallisiert aus wäßrigem Alkohol oder Aceton

Fp.: 217-218,5° C

$[\alpha]_D^{20}$: -24,5° ± 2° (c = 1,05; Eisessig)

Tetraglycyl-S-Benzyl-L-cysteinbenzylesterhydrobromid

Es werden 12 g des abgedeckten N-Carbobenzoxypentapeptids in einem Kolben unter Feuchtigkeitsausschluß mit 60 ml 2 n Eisessig-Bromwasserstoffgemisch, unter Zugabe von 500 mg Phenol, behandelt. Nachdem vollständige Lösung eingetreten ist, läßt man noch weitere 30 min. bei Zimmertemperatur stehen. Hierauf wird der Eisessig im Vakuum bei 20°C abgezogen und der ölige Rückstand mit absolutem Aether behandelt. Im Eisschrank erstarrt das gesamte Produkt über Nacht und wird dann mehrmals mit frischem Aether behandelt. Das noch feuchtigkeitsempfindliche Produkt wird aus absolutem Alkohol umkristallisiert und verliert dabei diese unangenehme Eigenschaft.

Ausbeute: 11,1 g (99 % d.Th.)

Fp.: 166-168° C

$[\alpha]_D^{20}$: -26,4 (c = 2,33; bidest.Wasser)

Formel: $C_{25}H_{31}O_6N_5S \cdot HBr$

Analyse: Ber. N 11,47 % Br 13,09 %
Gef. 11,27 % 13,07 %

N-Carbobenzoxy-S-Benzyl-L-cystein (24, 29)

Ansatz: 25 g S-Benzyl-L-cystein

Ausbeute: 63,3 % d.Th.
Umkristallisiert aus Benzol

Fp.: 99°C

N-Carbobenzoxy-S-Benzyl-L-cysteinylglycinäthylester (24, 29, 30)

Ansatz: 8,5 g N-Carbobenzoxy-S-Benzyl-L-cystein

Ausbeute: 9,5 g (90 % d.Th.)
Umkristallisiert aus Essigester - Petroläther

Fp.: 96-97°C

$[\alpha]_D^{20}$: -26° (c = 6; Eisessig)

N-Carbobenzoxy-S-Benzyl-L-cysteinylglycin

3,5 g N-Carbobenzoxy-S-Benzyl-L-cysteinylglycinäthylester werden fein gepulvert und in 16 ml Methanol suspendiert. Es wird die Suspension nun mit 4,6 ml 2 n NaOH bei Zimmertemperatur versetzt. Nach ungefähr 5 min wird von den geringen Spuren von Ungelöstem abfiltriert, das Filtrat mit Wasser verdünnt und mit 1 n HCl kongosauer gemacht. Die ausfallende Dipeptidsäure wird gleich wieder in Natriumbikarbonatlösung aufgenommen und nochmals langsam gefällt. Das erhaltene Produkt kann aus Essigester - Petroläther umgefällt werden.

Ausbeute: 2,6 g (80 % d.Th.)

Fp.: 93°C

Lit.Fp.: (24) 82-84°C
(30) 87-89°C

$[\alpha]_D^{20}$: -35° ± 2° (c = 2; Aethanol)

N-Carbobenzoxy-S-Benzyl-L-cysteinylglycincyanmethylester

8 g N-Carbobenzoxy-S-Benzyl-L-cysteinylglycin werden mit 4,1 ml Triäthylamin übergossen und dann mit 4,5 g Chloracetonitril versetzt. Anschließend wird das Reaktionsgemisch noch 2 Stunden auf 60°C erwärmt.

Aus dem zähen Gemisch hat sich nach dieser Zeit Triäthylammoniumchlorid abgeschieden, das nach dem Verdünnen mit Essigester abfiltriert wird. Das Filtrat wird mit 1 n HCl, verdünnter Na_2CO_3-Lösung und Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum vom Lösungsmittel befreit. Der feste Rückstand wird aus Methanol umkristallisiert.

Ausbeute: 7,2 g (82 % d.Th.)

Fp.: 122°C

$[\alpha]_D^{20}$: -34,3° (c = 2; Methanol)

Formel: $C_{22}H_{23}O_5N_3S$

Analyse: Ber. C 59,85 % H 5,25 % N 9,52 %
59,63 % 5,12 % 9,19 %

N-Carbobenzoxy-S-Benzyl-L-cysteinylglycinhydrazid (30)

Ansatz: 10 g Dipeptidester

Ausbeute: 7 g (72 % d.Th.)
Umkristallisiert aus **abs.** Alkohol

Fp.: 142°C

$[\alpha]_D^{20}$: -18° (c = 0,94; abs. Alkohol)

N-Carbobenzoxy-S-Benzyl-L-cysteinylglycylglycinäthylester (30)

Ansatz: 4,1 g N-Carbobenzoxy-S-Benzyl-L-cysteinylglycinhydrazid

Ausbeute: 2,9 g (62 % d.Th.)
Umkristallisiert aus Alkohol

Fp.: 114-116°C

$[\alpha]_D^{20}$: -14° (c = 2; Eisessig)

N-Carbobenzoxy-S-Benzyl-L-cysteinylglycylglycinhydrazid (30)

Ansatz: 12 g Tripeptidester

Ausbeute: 6 g (51 % d.Th.)
Umkristallisiert aus abs. Alkohol

Fp.: 167-169°C

$[\alpha]_D^{20}$: -17,5° (c = 2; Eisessig)

N-Carbobenzoxy-S-Benzyl-L-cysteinyldiglycylglycinäthylester

4,7 g N-Carbobenzoxy-S-Benzyl-L-cysteinylglycylglycinhydrazid werden in 70 ml Eisessig und 9 ml 5 n HCl gelöst und mit 45 ml H_2O versetzt. Nach Kühlung auf -5°C werden 900 mg Natriumnitrit in Eiswasser hinzugefügt und das Gemisch 5 min im Eisbad bei -5°C belassen. Anschließend wird das Azid mit 400 ml Wasser gefällt und durch Ausschütteln in gekühlten Essigester getrieben. Es werden hierzu unge-

fähr 1,8 l benötigt, die durch Eisstückchen während des Auswaschens mit H_2O, 3 %iger $NaHCO_3$-Lösung und wieder Wasser gekühlt werden. Die getrocknete Azidlösung wird in Glycinäthylesterlösung filtriert, die aus 2 g Esterhydrochlorid mit Chloroform/Ammoniak gewonnen wird. Nach 48 Stunden wird aufgearbeitet und aus Eisessig/Wasser bzw. Alkohol/Wasser umkristallisiert.

Ausbeute: 3,7 g (68 % d.Th.)

Fp.: 131°C

$[\alpha]_D^{20}$: -10,8° (c = 1,04; Aethanol)

Formel: $C_{26}H_{32}O_7N_4S$

Analyse: Ber. C 57,33 % H 5,92 % N 10,29 %
Gef. 57,43 % 5,74 % 10,35 %

B)

2,25 g N-Carbobenzoxy-S-Benzyl-L-cysteinylglycincyanmethylester werden mit 1,1 g Glycylglycinäthylesterhydrochlorid in 10 ml absolutem Essigester bei -10°C suspendiert. Dann werden sie mit 0,74 ml Triäthylamin versetzt. Dem Reaktionsgemisch setzt man noch 10 Tropfen Eisessig hinzu. Nach 1 Stunde bei -10°C und 5 Tagen im Eisschrank wird mit 50 ml Essigester verdünnt und der ausgefallene Tetrapeptidester mit 1 n HCl, verdünnter $NaHCO_3$-Lösung und Wasser neutral gewaschen. Umkristallisation aus Eisessig/Wasser oder Alkohol/Wasser.

Ausbeute: 2,6 g (88 % d.Th.)

Fp.: 130-131°C

$[\alpha]_D^{20}$: -10,8° (c = 1; Aethanol)

N-Carbobenzoxy-S-Benzyl-L-cysteinyldiglycylglycinhydrazid

Es werden 2,65 g des Tetrapeptidesters in absolutem Aethanol gelöst und dann 1 g Hydrazinhydrat hinzugegeben. Hierauf wird noch 1 Stunde am Rückfluß erhitzt und dann 24 Stunden im Eisschrank stehen gelassen. Das Hydrazid kristallisiert aus und wird aus einem Gemisch Alkohol und Wasser umkristallisiert.

Ausbeute: 2,25 g (93 % d.Th.)

Fp.: 188°C

$[\alpha]_D^{20}$: -15,2°C (c = 0,8; Eisessig: 0,1 n HCl = 9:1)

Formel: $C_{24}H_{30}O_6N_6S$

Analyse:						
	Ber.	C 54,32 %	H 5,70 %	N 15,84 %
	Gef.	54,15 %	5,56 %	15,52 %

N-Carbobenzoxy-S-Benzyl-L-cysteinylheptaglycyl-S-Benzyl-L-cysteinbenzylester

Es werden 1,06 g N-Carbobenzoxy-S-Benzyl-L-cysteinyldiglycylglycinhydrazid in 15 ml Eisessig und in 10 ml 1 n HCl auf -5°C gekühlt und mit 300 mg $NaNO_2$ in wenig Wasser versetzt. Nach 3 min wird mit 70 ml Wasser gefällt und dreimal mit Essigester ausgezogen. Die Lösung wird dann mit Wasser, $NaHCO_3$ und wieder mit H_2O gewaschen und mit Na_2SO_4 getrocknet und in eine alkoholische Lösung von Tetraglycyl-S-Benzyl-L-cysteinbenzylester (1,85 g Esterhydrobromid und Triäthylamin) filtriert. Nach 72 Stunden Stehen im Eisschrank wird der Niederschlag abgesaugt und die organische Phase nacheinander mehrmals mit H_2O, 1 n HCl, H_2O, $NaHCO_3$ und wieder H_2O gewaschen. Der Niederschlag wird in gleicher Weise digeriert und abgesaugt. Nach kurzem Trocknen der Essigesterlösung über Na_2SO_4 wird mit Petroläther nach Einengen gefällt. Die Substanz läßt sich gut aus Dimethyl-

formamid oder Eisessig/Wasser umkristallisieren.

Ausbeute: 2,73 g (84 % d.Th.)

Fp.: 284°C (Zersetzung)

$[\alpha]_D^{20}$: -11,4° (c = 1,84; Dimethylformamid)

Formel: $C_{49}H_{57}O_{12}N_9S_2$

Analyse: Ber. C 57,24 % H 5,59 % N 12,26 %
Gef. 57,21 % 5,53 % 12,20 %

Cyclo-L-Cysteinyl-heptaglycyl-L-cysteindisulfid

3 g N-Carbobenzoxy-S-Benzyl-L-cysteinylheptaglycyl-S-Benzyl-L-cysteinbenzylester werden in einem Dreihalskolben in 200 ml flüssigem Ammoniak gelöst. Der Kolben steht dabei in einem Emailtopf mit Holzwolle (um ein zu schnelles Abdunsten des Ammoniak zu verhindern)und trägt in den Schliffen einen KPG-Rührer, ein KOH-Trockenrohr und einen Stopfen. Es wird nun unter starkem Rühren vorsichtig mit kleinen Natriumstückchen so lange reduziert, bis die entstehende blaue Farbe 10 min lang bestehen bleibt. Dann wird sie mit getrocknetem Ammoniumchlorid entfernt und der Ammoniak abdunsten gelassen. Den Rest an Ammoniak entfernt man im Vakuum über H_2SO_4.

Der Rückstand im Kolben wird in n/10 Schwefelsäure gelöst und mit einem Ueberschuß an Hopkinscher Lösung gefällt. Man läßt über Nacht stehen und saugt am nächsten Tag auf einer Glasfritte ab. Das so erhaltene Merkaptid wird sorgfältig salzfrei gewaschen und getrocknet.

Ausbeute: 89 % (auf saures Merkaptid bezogen)
3,16 g

Das Merkaptid wird sehr fein gepulvert und in 100 ml bidestilliertem Wasser suspendiert. Unter starkem Rühren

wird dann 2 Stunden lang Schwefelwasserstoff eingeleitet, anschließend filtriert und der Filterrückstand nochmals auf die gleiche Art wie vorher 1 Stunde zerlegt. Die beiden Filtrate werden mit den Waschwässern vereinigt und auf 10^{-4}-molare Lösung mit bidestilliertem Wasser verdünnt. Der Ueberschuß an Schwefelwasserstoff läßt sich nun mit Stickstoff (sauerstoffrei) vertreiben. Anschließend wird mit Pyridin der p_H-Wert auf 6,5 gebracht und dann so lange Luft durch die Lösung geblasen, bis die Nitroprussidprobe auf freie SH-Gruppen völlig negativ ausfällt. Die Luft soll dabei durch einen KOH-Trockenturm geleitet werden, um den p_H-Wert nicht ins saure Gebiet zu verschieben.

Die Lösung wird jetzt im Vakuum bei 20°C eingeengt und mit Alkohol aus 8 ml das cyclische Produkt gefällt. Die so erhaltene Substanz wird in Wasser aufgenommen und wieder mit Alkohol gefällt. Durch mehrmaliges Umfällen läßt sich ein weißgelbliches Pulver erhalten.

Ausbeute: 94 % d.Th. (auf saures Merkaptid bezogen)

Fp.: 184-186°C (Zersetzung)

$[\alpha]_D^{20}$: -1,4° (c = 1; bidest.Wasser)

Bis-thio-α-naphthoyldisulfid (83)

Ausbeute: 65 % d.Th.
Die Umkristallisation aus Benzol ist der aus Eisessig vorzuziehen, da ein wesentlich besseres Produkt erhalten wird.

Fp.: 168°C

Thiobenzoyldisulfid (84)

Ausbeute: 7 % d.Th. (auf Thio-thiolsäure bezogen)
Bei einem geringen Ueberschuß an Oxydations-

mittel verharzt das Reaktionsprodukt sofort. Es wird zur Umkristallisation in Aethanol bei 25-30°C eine gesättigte Lösung hergestellt und dann in eine Kältemischung eingestellt. Die anfallenden Kristalle bilden ein sauberes Produkt.

Fp.: 91°C

2,2'-Dinitrodiphenyldisulfid (85)

Ausbeute: 65 % d.Th.

Die Kristalle werden mit Aethanol gut ausgewaschen, um das o-Chlornitrobenzol vollständig zu entfernen.

Fp.: 192°C

Dithiofuroyldisulfid (86)

Ausbeute: 35 % d.Th.
Bei längerem Erhitzen als 90 Minuten bilden sich schmierige Nebenprodukte, die in Aether schwerlöslich sind. Es ist vorteilhaft, die freie Dithiosäure unter N_2 vom Aether zu befreien, da sonst durch Luftoxydation gleichfalls ölige Nebenprodukte entstehen. Umkristallisation aus Aceton liefert purpurrote Kristalle.

Fp.: 89°C

Bis-p-methoxy-thiobenzoyldisulfid (87)

Ausbeute: 17 % d.Th. (auf Anisaldehyd bezogen)

Zur Reinigung wurde das Disulfid mit Petroläther ausgekocht und anschließend aus Benzol umkristallisiert. Das Disulfid ist unlöslich in Petroläther; löslich in kaltem, leicht löslich in heißem Benzol; wenig löslich in kaltem, ziemlich wenig löslich in heißem Aethanol; sehr leicht löslich in siedendem Chloroform und gut löslich in heißem Aceton und Essigester.

Fp.: 161-162°C

Absorptionsspektren

Für die Aufnahmen der Absorptionsspektren wurde das Beckmann-Spektral-Photometer DK-2 verwandt.
Die Konstanten betrugen:
Solvent, Sample/Ref.: Lösungsmittel der jeweiligen Substanz

Speed: 5 ..... T Scale: 2 x

Sens.: 0/50 ..... Period: 0 - 1

Die Infrarotabsorptionsspektren wurden mit dem vollautomatischen Infrarotspektrographen der Fa. E. LEITZ, Wetzlar aufgenommen. Die Substanzen lagen als KBr-Preßlinge vor und die Konstanten betrugen:

1. Rf = 6,5; R = 5; c = 1

Vorschub: 1,5 min/u

Literaturverzeichnis

1) W. LAUTSCH, W. BROSER, U. DOERING u. H. ZOSCHKE, Naturw. 38, 210 (1951)

2) W. BROSER u. W. LAUTSCH, Naturw. 38, 208 (1951)

3) W. LAUTSCH u. Mitarb., Kolloid-Z. 144, 82 (1955)

4) W. LAUTSCH, W. BIEDERMANN u. W. BROSER, Naturw. 38, 478 (1951)

5) W. LAUTSCH, W. BROSER, W. BIEDERMANN u. H. GNICHTEL, Angew.Chem. 66, 123 (1954)

6) W. LAUTSCH u. E. SCHROEDER, Z.Naturforsch. 9b, 277 (1954)

7) W. LAUTSCH, H. GNICHTEL, I. GNICHTEL u. E. HOEFLING, Kolloid-Z. 141, 132 (1955)

W. LAUTSCH u. Mitarb., Kolloid-Z. 138, 129 (1954)

8) F. CRAMER, Chem.Ber. 84, 851 (1951)

9) W. BROSER u. W. LAUTSCH, Z.Naturforsch. 8b, 711 (1953)

10) R. WIECHERT, Dissertation, F.U. Berlin (1957)

11) J.G. PIERCE, V. DU VIGNEAUD, J.biol. Chem. 180, 77 (1950)

H. DAVOLL, R.A. TURNER, J.G. PIERCE u. V. DU VIGNEAUD, J.biol.Chem. 193, 363 (1951)

R.A. TURNER, J.G. PIERCE u. V.Du VIGNEAUD, J.biol.Chem. 193, 359 (1951)

12) F. SANGER, Biochem.J. 44, 126 (1949)

45, 563 (1949)

F. SANGER u. H. TUPPY, Biochem.J. 49, 463 (1951)

Im Literaturverzeichnis wurden für die Abkürzungen "Ber. dtsch.chem.Ges." und "Liebigs Ann.Chem." die Vereinfachungen "Ber." und "Ann." gesetzt.

13) V. DU VIGNEAUD, H.C. LAWLER u. F.A. POPENOE, J.Amer.chem.Soc. 75, 4880 (1953)

14) H. GRIESEBACH, Angew.Chem. 68, 554 (1956)

15) K. SLOTTA u. Mitarb., Ber. 71, 264 (1938)
71, 1076 (1938)
71, 1082 (1938)

16) W. BROSER u. W. LAUTSCH, Naturw. 42, 513 (1955)

17) W. LAUTSCH u. H. J. KRAEGE, Chem.Ber. 89, 737 (1956)

18) W. LAUTSCH u. Mitarb., Chim.Zür. 13, 129 (1959)

19) W. LAUTSCH, Kolloid-Z. 167, 144 (1959)

20) W. LAUTSCH u. Mitarb., Kolloid-Z. 161, 1 (1958)
W. LAUTSCH u. Mitarb., Oesterr.Chem. Ztg. 58, 33 (1957)
W. LAUTSCH u. D. GUENTHER, Naturw. 44, 492 (1957)
W. LAUTSCH u. G. SCHULZ, Naturw. 45, 58 (1958)

21) M. RIMPLER, Diplomarbeit, F.U. Berlin (1958)

22) H. J. KRAEGE, Dissertation, F.U. Berlin (1958)

23) V. DU VIGNEAUD, J.biol.Chem. 130, 110 (1939)

24) B. HEGEDUES, Helv.chim.Acta 31, 737 (1948)

25) M. BERGMANN, L. ZERVAS u. F. ROSS, J.biol.Chem. 111, 245 (1935)
J. RUDINGER, Coll.Czech.Chem.Comm 16, 214 (1954)

26) H. RINKE, Dissertation, Leipzig (1934)

27) M. BERGMANN u. L. ZERVAS, Ber. 65, 1192 (1932)

28) E. BRAND u. B.F. ERLANGER, J.Amer.chem. Soc. 73, 3508 (1951)

29) ST. GOLDSCHMIDT u. CH. JUTZ, Chem.Ber. 86, 1116 (1953)

30) H. J. NEUBAUER, Diplomarbeit, F.U. Berlin (1956)

31) K.C. HOOPER, H.N. RYDON, J.A. SCHOFIELD a. G.S. HEATON, J.chem.Soc. 3148 (1956)

32) R. SCHWYZER, B. ISELIN, Helv.chim.Acta 38, 69 (1955)
u. M. FEURER, Helv.chim.Acta 39, 872 (1956)

33) E. FISCHER u. F. FOURNEAU, Ber. 34, 2868 (1901)

34) R. H. SIFFERD u. V. DU VIGNEAUD, J.biol.Chem. 108, 753 (1935)

35) C. MAERKER, Ann. 136, 88 (1865)

36) M. FLEISCHER, Ann. 144, 203 (1867)
Ann.Chem.Pharm. 38, 320

37) A. LAURENT, Gmelins Handbuch, 6.Aufl. 132

38) J. DORN, Ann. 153, 352 (1870)

39) C. FORST, Ann. 178, 370 (1875)

40) E. BAUMANN u. E. FROMM, Ber. 24, 1456 (1891)

41) E. BAUMANN u. M. KLETT, Ber. 24, 3307 (1891)

42) E. FROMM u. O. ACHERT, Ber. 36, 534 (1903)

43) E. BAUMANN u. E. FROMM, Ber. 28, 907 (1895)

44) M. GOMBERG, Ber. 33, 3150 (1900)

45) H. WIELAND u. H. LECHER, Ber. 45, 2600 (1912)
H. WIELAND u. MUELLER, Ann. 401, 233 (1913)

46) R. PUMMERER u. E. CHERBULIEZ, Ber. 47, 2957 (1914)

47) H. LECHER, Ber. 48, 524 (1915)

48) H. LECHER, Ber. 48, 1425 (1915)

49) H. LECHER, Ber. 53, 577 (1920)

50) H. LECHER, Ber. 58, 417 (1925)

51) W. SCHLENK u. H. MARK, Ber. 55, 2285 (1922)
ST. GOLDSCHMIDT, Ann. 437, 208 (1924)

52) F. V. KONECK, Ber. 53, 1666 (1920)

53) Mc CLELLAND a. WARREN, J.chem.Soc. 1096 (1930)

54) F. KLAGES, Lehrbuch der Organischen Chemie, I. Band 749 (1953)

55) A. SCHOENBERG, E. RUPP u. W. GUMLICH, Ber. 66, 1932 (1933)
A. SCHOENBERG, Ber. 65, 1864 (1932)
A. SCHOENBERG, A. STEPHENSON, H. KALTSCHMITT, E. PETERSEN u. H. SCHULTEN, Ber. 66, 237 (1933)
A. SCHOENBERG, Trans.Faraday Soc. 30, 17 (1934)

56) CHEMICAL ABSTRACTS 39, 5898 (1945)

57) A. SCHOENBERG, A. MUSTAFA a. W. ASKAR, Science 109, 522 (1949)

58) D.A. SHIRLEY u. P.A. ROUSSEL, Science 113, 208 (1951)

59) A. MUSTAFA a. M. KAMEL, Science 118, 411 (1953)

60) F. KRAFFT u. W. VORSTER, Ber. 26, 2813 (1893)

61) A. SCHOENBERG, Ber.Abt.B 68, 163 (1935)
CH. WALLING, O.H. BASEDOW a. E.S. SAVAS, J.Amer.chem.Soc. 82, 2181 (1960)

62) W. E. LYONS, Nature 162, 1004 (1948)

63) P.R.Mc MAHON a. J.B. SPEAKMAN, Trans Faraday Soc. 33 33, 844 (1937)
M.L. HARRIS a. A.L. SMITH, J.Res. Bureau Standards

64) J.C. FLAKE, H. C. JACKSON a. H.G. WECKEL, C.A. 35, 2228 (1941)

65) L. PAULING, The Nature of chemical Bond, New York, 2nd Ed. 53 (1945)

66) J.C. MORRELL, W.L. BENEDICT a. G. EGLOFF, Ind.Engng.Chem. 28, 122 (1936)
28, 448 (1936)

67) A. SCHOENBERG u. A. MUSTAFA, J.Amer.chem.Soc. 73, 2401 (1951)

68) J. J. RITTER u. E.D. SHARPE, J.Amer.chem.Soc. 59, 2351 (1937)

69) A. VESTERBERG, Ber. 36, 4200 (1903)

70) O. DIELS, W. GADKE, P. KORDING, Ann. 459, 1 (1927)

71) M.T. BOGERT a. V.G. FOURMAN, J.Amer.chem.Soc. 55, 4670 (1933)

72) M.S. KHARASCH, W. NUDENBERG u. T. H. MELTZER, J.org.Chemistry 18, 1233 (1953)

73) W. LAUTSCH, Kolloid-Z. 166, 55 (1959)

74) D. VOLLMANN, Dissertation, F.U.Berlin (1960)

75) A.V. HILL, Proc.roy.Soc.B. 127, 192 (1939)

76) D.F. BRADLEY u. M. CALVIN, Arch. Biochem.Biophys. 53, 99 (1954)

77) M. CALVIN, Angew.Chem. 68, 253 (1956)

78) A. SKRABAL, Homogenkinetik (1941)

79) J.M. KOLTHOFF u. Mitarb., J.Amer.chem. Soc. 77, 5215 (1955)

80) H. REMY, Lehrbuch der Anorganischen Chemie Bd II 509 (1955)

81) GMELINS Handbuch der Anorganischen Chemie, 8. Aufl. Syst.-Nr. 38,347 (Nachdruck 1953)

82) ST. GOLDSCHMIDT u. H. WICK, Ann. 575, 217 (1952)

83) J. HOUBEN, Ber. 39, 3230 (1906)
Org.Syntheses 10, 14 (1930)

84) J. HOUBEN, Ber. 39, 3226 (1906)
I. BLOCH u. F. HOEHN, DRP 21 48 88

85) J. J. BLANSMA, Recueil trav.chim. des Pays-Bas R 20, 127 (1901)
TH. WOHLFAHRT, J.prakt.Chem. (2) 66, 551 (1902)
Org.Syntheses, Coll.Vol. 1, 220

86) G. BRUNI u. T.G. LEVI, Giorn. Chim.ind.appl. 4, 533 (1922)

87) J. BLOCH u. F. HOEHN, J.prakt.Chem. (2) 82, 504 (1910)
G. BRUNI u. T.G. LEVI, Gazz.chim.Ital. 54, 390 (1924)

Die vorliegende Arbeit wurde im Institut für Organische Chemie der Freien Universität Berlin angefertigt.

Herrn Prof.Dr.W.Lautsch bin ich für das Thema dieser Arbeit, die stets freundliche Unterstützung während der Durchführung und die Bereitstellung der Mittel zu besonderem Dank verbunden. Herrn Prof.Dr.W.Broser danke ich für seine stete Diskussionsbereitschaft.

Lebenslauf

Am 19. November 1932 wurde ich als Sohn des Rechtsanwalts und Notars, Dr.jur. Manfred Rimpler und seiner Ehefrau Frieda, geb. Neuendorf, in Brandenburg/Havel geboren. Nach einem, durch die Ereignisse des 2. Weltkrieges bedingten, Besuche verschiedener Grund- und Oberschulen bestand ich im Frühjahr 1952 die Reifeprüfung an der Oberschule mit gymnasialem Zug in Osterode a.Harz und wurde anschließend an der Freien Universität Berlin zum Chemiestudium zugelassen. Mein Vordiplom legte ich im April 1956 ab. Das Hauptdiplom erwarb ich im Juli 1958.

Seit Oktober 1956 war ich studentische, später wissenschaftliche Hilfskraft und seit dem 1. März 1959 bin ich als wissenschaftlicher Assistent von Herrn Prof.Dr. W. Lautsch am Institut für Organische Chemie der Freien Universität Berlin tätig.